

Estudo da utilização dos antieméticos em um hospital público

Study of antiemetics use in a public hospital

Ana Angélica Martins Costa¹, Fernanda de Alencar Falcão¹, Maria do Socorro França Silva¹, Edilson Dantas da Silva Júnior¹, Mônica Oliveira da Silva Simões² & Ana Cláudia Dantas de Medeiros²

RESUMO – O objetivo deste estudo foi avaliar a utilização dos antieméticos em pacientes assistidos em um hospital público. Utilizou-se como instrumento de coleta de dados, os prontuários médicos e um questionário-padrão aplicado a duas amostras independentes, a primeira amostra constituída de 90 pacientes da Ala cirúrgica e oncológica e outra com 55 pacientes da quimioterapia, ambas sob tratamento com antieméticos, atendidos no hospital entre janeiro a julho de 2007. Nas alas cirúrgica e oncológica, o antiemético mais utilizado foi a metoclopramida (95,6%) e a maioria dos pacientes estavam sendo submetidos à polifarmácia. Constatou-se que 45,6% apresentaram possíveis reações adversas aos antieméticos, sendo as mais relatadas: sonolência, constipação, cefaléia, diarreia, tontura, secura na boca e inquietação. Os antieméticos utilizados no setor de quimioterapia foram ondansetrona, metoclopramida e dexametasona isolados ou combinados entre si. Grande parte dos antieméticos prescritos, neste setor, não estava de acordo com os níveis dos antineoplásicos, com base na literatura, observando-se a prevalência de náuseas e/ou vômitos. O acompanhamento intensivo de pacientes através da farmacovigilância, estimula a investigação da efetividade do tratamento e a notificação de reações adversas, servindo como um recurso didático importante na formação dos profissionais de saúde quanto ao uso racional de medicamentos.

PALAVRAS-CHAVE – Antieméticos, Farmacovigilância, Uso Racional.

SUMMARY – The aim of this study was to evaluate the use of antiemetic in inpatients assisted in a public hospital. It was used as a tool for data collection, the medical records and a standard questionnaire applied to two independent samples, the first sample consists of 90 patients in the surgical centre and cancer and another with 55 patients of chemotherapy, both under treatment with antiemetics, attending the hospital between January and July 2007. In the surgical centre and cancer, the most widely used antiemetic was the metoclopramide (95.6%) and most patients was being submitted to polypharmacy. It was found that 45.6% had possible adverse reactions to antiemetic, the most reported: drowsiness, constipation, headache, diarrhea, dizziness, dryness in the mouth and restlessness. The antiemetics used in the industry of chemotherapy were ondansetron, metoclopramide and dexamethasone alone or combined with one another. Most antiemetics prescribed in this sector, was not in accordance with the levels of anticancer, based on literature, in compliance with the prevalence of nausea and / or vomiting. The intensive monitoring of patients through pharmacovigilance, stimulates the research of the effectiveness of treatment and notification of adverse reactions, serving as a resource teaching important in the training of health professionals on the rational use of drugs.

KEYWORDS – Antiemetic, Pharmacovigilance, Rational Use.

1. INTRODUÇÃO

O impacto do uso de medicamentos em uma sociedade tem várias facetas. Por um lado, os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar certas doenças, trazer benefícios sociais e econômicos, e por outro lado podem aumentar os custos da atenção à saúde se utilizados inadequadamente e ou levar à ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAMs)¹¹.

Para minimizar os riscos de RAMs e os custos com a utilização de medicamentos, estes devem ser usados de maneira racional. O uso racional implica em algumas pre-

missas que o clínico deve ter incorporado em sua prática habitual. Estas são: os pacientes devem receber o tratamento farmacológico mais adequado, ou seja, com a dose mínima eficaz e pelo período de tempo correto; é preciso ter certeza do diagnóstico e compreender a fisiopatologia da doença; é necessário compreender a farmacologia das alternativas farmacoterapêuticas disponíveis; estabelecer metas para avaliação da eficácia e da segurança do tratamento, e ter predisposição de alterar a terapêutica instituída quando esta se mostrar ineficaz ou tóxica⁵.

A Atenção Farmacêutica é uma das entradas do Sistema de Farmacovigilância ao identificar e avaliar problemas/

Recebido em 04/3/2008

¹Acadêmico do curso de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba

²Prof^a. Dr^a. do curso de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba

riscos relacionados à segurança, efetividade e desvios da qualidade do medicamento, por meio do acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico ou outros componentes da Atenção Farmacêutica. Isto inclui a documentação e a avaliação dos resultados, gerando notificações e novos dados para o Sistema, por meio de estudos complementados⁵.

Os agentes antieméticos são de importância particular como adjuvantes na quimioterapia do câncer e também podem ser utilizados no tratamento dos vômitos pós-operatório, e associados a episódios de vertigens e enxaquecas, possuindo também benefícios particulares para o enjô matinal da gravidez e para a cinetose¹². São utilizados diferentes agentes antieméticos para condições diferentes, embora possa haver alguma superposição.

Os diversos fármacos usados na profilaxia de emese podem ser classificados em antagonistas de serotonina (ondansetrona), antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida), fenotiazina (clorpromazina, levomepromazina), corticóide (dexametasona, metilprednisolona), butirofenonas (haloperidol), antagonista de NK (aprepitante), diazepínicos (lorazepam, alprazolam), carnabinóides (dro-nabinol)^{12,8}.

As Náuseas e os Vômitos Pós-Operatórios (NVPO) são as complicações mais frequentes na recuperação da anestesia. Hoje em dia, apesar dos avanços das técnicas anestésicas, do uso de fármacos com curta duração de ação, e do desenvolvimento de novos antieméticos, a incidência global permanece em cerca de 20% a 30%. Em populações de risco, NVPO podem atingir 70% e cerca de 0,2% dos pacientes podem sofrer NVPO intratáveis, retardando as altas hospitalares, exigindo internações não esperadas, um menor grau de satisfação do paciente e aumento nos custos hospitalares⁶.

Desta forma, percebe-se a importância da escolha adequada dos antieméticos para os pacientes que se submetem à quimioterapia ou cirurgia. Pois a quimioterapia antineoplásica tem sua eficácia suplantada, na maioria das vezes, pela toxicidade. Náuseas e vômitos conseqüentes aos esquemas antineoplásicos continuam a ser um problema crítico, gerando complicações como desidratação, desequilíbrio eletrolítico, desnutrição, deficiências vitamínicas e fraturas patológicas. Afetam principalmente a qualidade de vida e, por vezes levam a falta de adesão ao tratamento específico. Assim, existem classificações dos agentes quimioterápicos quanto ao seu potencial emetogênico, que também consideram os regimes de poliquimioterapia e o risco emetogênico para planos de quimioterapia².

Diante desse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a utilização dos antieméticos em pacientes assistidos em um hospital Público.

METODOLOGIA

A pesquisa foi desenvolvida em um Hospital público, mais especificamente nas Alas Cirúrgica, Oncológica e no Setor de Quimioterapia, no município de Campina Grande-PB.

Tratou-se de um estudo transversal com abordagem quantitativa, através de pesquisas descritiva e exploratória.

Foram considerados como critério de inclusão, pacientes hospitalizados de ambos os sexos, sem limite de idade, raça, classe social ou antecedente patológico e que esta-

vam sendo submetidos ao tratamento com antieméticos. Foram excluídos da pesquisa todos os pacientes em estado grave, que impossibilitavam a coleta de dados.

Após aprovação pelo parecer 0230.0.133.000-06 do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, conforme recomendam as diretrizes regulamentadoras emanadas da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, foram incluídos no estudo 145 pacientes, no período de janeiro a julho de 2007. O desenvolvimento da pesquisa contribuiu para que fossem definidas duas amostras independentes, uma constituída por 90 pacientes das Alas Cirúrgica e Oncologia e a outra por 55 pacientes do Setor de Quimioterapia.

Foi utilizado como instrumentos de coleta de dados, um questionário padrão. Este foi preenchido por meio da observação direta do paciente, análise de seu prontuário e entrevista com o mesmo, durante o período de tratamento.

Foram pesquisadas:

a) variáveis de identificação do paciente: sexo, idade, diagnóstico e período de internação.

b) variáveis relativas ao uso dos medicamentos: indicação, dose, via de administração, posologia, duração do tratamento, associação de medicamentos e RAMs.

Os dados coletados foram submetidos a tratamento estatístico. Para análise dos dados utilizou-se o Software Epi Info® (versão 3.4.3) e Microsoft Office Excel® 2003, sendo os mesmos apresentados em figuras e tabelas. O resultado considerado como de significância estatística foi aquele que apresentou probabilidade (p) inferior a 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Alas cirúrgica e oncológica

Dos 90 pacientes internados, que fizeram uso de antieméticos, nestas alas; 63,3% foram do gênero feminino e à faixa etária de maior índice situou-se entre 36 a 45 anos, representando 23,3%.

O antiemético mais utilizado entre os pacientes clínicos e na prescrição pós-cirúrgica foi a metoclopramida (95,6%), representando um predomínio quase absoluto.

Observou-se a utilização dos antieméticos em concomitância com outros medicamentos (Figura 1). Com relação ao número médio de medicamentos empregados para cada paciente, foi constatado predomínio quase absoluto pela polifarmácia onde 56,7% fizeram uso de 4 ou mais medicamentos.

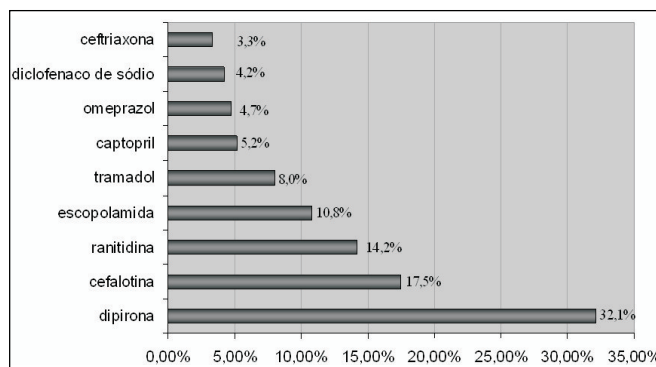


FIG. 1 - Distribuição percentual dos fármacos utilizados em concomitância com os antieméticos.

Constatou-se que 45,6% dos pacientes estudados apresentaram Reações Adversas a Medicamentos (RAMs), possivelmente causadas pelos antieméticos. Dentre as 77 RAMs relatadas, as mais citadas estão graficamente representadas na **Figura 2**.

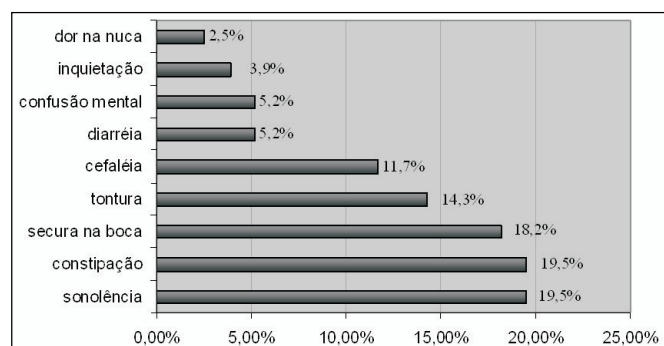


FIG. 2 - Distribuição percentual das reações adversas possivelmente causada pelos antieméticos.

É importante ressaltar que durante a realização da pesquisa foi detectado que 38,9% dos pacientes queixaram-se de vômito, mesmo estes estando sob tratamento com a metoclopramida.

Setor de Quimioterapia

Dos 55 pacientes internados, que fizeram uso de antieméticos, no setor de quimioterapia; 61,8% foram do gênero feminino e a faixa etária de maior índice na quimioterapia situou-se entre os 61 e os 70 anos (40,0%).

Com relação ao tratamento antiemético, pode ser observado o uso destes isoladamente ou concomitantemente. O citado com maior frequência, representando 52,7%, foi Ondansetrona + Dexametasona (**Tabela I**).

Dentre os planos quimioterápicos observados, o mais utilizado foi o fluoruracila, com 23,90%. A maioria apresentou nível 5 de emetogenicidade. (**Tabela II**).

TABELA I
Distribuição percentual dos tratamentos antieméticos prescritos

Tratamento Antiemético	n	%
Ondansetrona+Dexametasona	29	52,7
Ondansetrona	20	36,4
Metoclopramida	4	7,3
Ondansetrona+Metoclopramida	1	1,8
Nenhum	1	1,8

TABELA II
Frequência dos planos quimioterápicos e seus respectivos níveis de emetogenicidade

Plano Quimioterápico	Nível	n	%
Fluoruracila	2	17	30,9
Gencitabina	2	4	7,3
Cisplatina	5	7	4,76
Dacarbazina	5	21	12,7
Ifosfamida+Cisplatina	5	1	1,8
Carboplatina+Gencitabina	5	1	1,8
Cisplatina+Fluoruracila	5	4	7,3
Paclitaxel+Carboplatina	5	2	3,6
Mitomicina	2	1	1,8
Ciclofosfamida+Metotrexato	3	1	1,8

Plano Quimioterápico	Nível	n	%
Ciclofosfamida+Doxorrubicina	5	2	3,6
Ciclofosfamida+Doxorrubicina+Fluoruracila	5	1	1,8
Cisplatina+Gencitabina	5	1	1,8
Docetacel	2	1	1,8
Cisplatina+VP-16	5	2	3,6
Cisplatina+Dacarbazina	5	1	1,8
Cisplatina+Metotrexato+Bleomicina	5	2	3,6
Cisplatina+Mesna+Ifosfamida	5	1	1,8
Cisplatina+Doxorrubicina	5	1	1,8

A incidência dos pacientes que apresentaram náuseas e/ou vômitos, de acordo com o tratamento antiemético que foram submetidos, pode ser observada na **Tabela III**.

TABELA III
Frequência dos pacientes por ocorrência de náuseas e/ou vômitos

Tratamento Antiemético	% dos pacientes que apresentaram náuseas e/ou vômitos	% dos pacientes que não apresentaram náuseas e/ou vômitos
Ondansetrona+Dexametasona	27,6	71,4
Ondansetrona	40,0	60,0
Ondansetrona+Metoclopramida	0,0	100,0
Metoclopramida	50,0	50,0
Nenhum	100,0	0,0

DISCUSSÃO

A prevalência de 95,6% da metoclopramida como único agente antiemético, é um fato a ser discutido. A identificação do melhor tratamento antiemético na prevenção de náuseas e vômito nos processos cirúrgicos tem sido objetivo de vários estudos científicos, sendo constatado que outros antieméticos apresentam melhor segurança e efetividade que a metoclopramida. Das múltiplas possibilidades existentes, a ondansetrona, pela efetividade e menores efeitos colaterais, encontra-se entre os agentes mais largamente empregados no controle de NVPO. Apesar de apresentar resultado mais eficaz que a metoclopramida, o custo elevado das preparações intravenosas de ondansetrona tem ainda limitado sua utilização⁷.

Com base nisto, LEWASCHIW & *et al*⁷ realizaram um estudo avaliando a efetividade da ondansetrona oral na prevenção de NVPO e concluíram que a efetividade, simplici-

dade de administração e o baixo custo desta apresentação justificam a opção por esta via de administração

Com relação à quantidade de medicamentos prescritos para cada paciente, igualmente ao estudo realizado por SI-XEL¹⁵, a pesquisa identificou o predomínio da polifarmácia, podendo ser observado que 37,8% fizeram uso de três medicamentos e 56,7% fizeram uso de quatro ou mais. Este fato pode contribuir de forma significativa para a ocorrência de reações adversas, pois segundo RIBEIRO & *et al*¹³, se o número de medicamentos utilizados significar em alguma situação não um estado precário de saúde, mas, acima de tudo, um sobreconsumo de medicamentos, configura-se então mais um cenário extremamente propício para a ocorrência de interações medicamentosas e reações adversas, principais problemas da polifarmácia.

Cálculos precisos de detecção e quantificação de RAMs são difíceis, pois, quanto mais fármacos são disponíveis e mais indivíduos os consomem, os números tendem a crescer, com um agravante que a maioria não é reportada³. Contribuem também neste sentido, os empregos ambulatoriais, a polifarmácia e a possibilidade de se atribuir como RAM uma manifestação da doença⁹.

Constatou-se na pesquisa, que 45,6% dos pacientes estudados apresentaram reações adversas, mas, não podemos afirmar que tais reações sejam decorrentes do uso exclusivo dos antieméticos, uma vez que outros medicamentos foram administrados concomitantemente. É importante ressaltar que a prevalência de mulheres e o grande número de pacientes idosos, observados em nossa amostra, são fatores predisponentes para o surgimento de RAMs. De acordo com PASSARELLI, a partir do final da década de 60, vários autores passaram a relatar que a incidência de RAM aumenta com o avançar da idade¹⁰.

Este dado está acima do encontrado na literatura científica, pois segundo SILVA¹⁴, em doses habituais, as reações adversas a metoclopramida acometem até 20% dos pacientes.

Apesar de SILVA¹³ citar que os efeitos adversos mais comumente observados, nos pacientes em tratamento com a metoclopramida, são tonturas e lassidão, no nosso estudo, constipação e sonolência (ambos com 19,5%) foram os mais frequentes.

A ocorrência de vômito em 38,9% dos pacientes sob tratamento com antiemético, está um pouco acima dos dados encontrados na literatura científica, pois, segundo LAGES & *et al*⁶, a incidência global das NVPO permanece em cerca de 20% a 30%. Este fato sugere que o tratamento com a metoclopramida não esteja sendo tão efetivo.

Em um estudo realizado por ABREU & *et al*¹, com a finalidade de verificar entre o droperidol, a metoclopramida e a dexametasona qual se aproximava mais da eficácia da ondansetrona na prevenção de NVPO, constatou-se que o droperidol foi à droga que mais se aproximou da eficácia da ondansetrona na prevenção de NVPO. A metoclopramida e a dexametasona, foram nesta ordem, os menos eficazes. Usados isoladamente não apresentaram resultados satisfatórios, haja vista que nenhuma delas conseguiu diminuir significativamente a incidência de vômito em relação ao grupo controle.

Segundo LAGES & *et al*⁶, dos inúmeros fármacos disponíveis, o droperidol, os antagonistas dos receptores 5HT₃ e a dexametasona tem um lugar de destaque no controle de NVPO e a sua associação baseados em mecanismos de

ação e relação eficácia/tolerância, permitiu um controle mais eficaz de NVPO.

A partir dos dados obtidos no setor de quimioterapia pôde-se constatar que a maioria dos agentes quimioterápicos são administrados como parte de várias combinações, confirmando os dados encontrados na literatura, pois, segundo KOROLKOVAS⁸, as associações de antineoplásicos proporcionam geralmente resultados melhores que a monoterapia, com redução dos efeitos tóxicos, aumento da ação antineoplásica e retardamento do início da resistência

A associação de fármacos de nível 2 aumenta a emetogenicidade para o nível imediatamente superior ao do agente mais emetogênico usado. Uso concomitante de quimioterápicos dos níveis 3 ou 4 aumenta o potencial emetogênico em um nível por agente².

Ainda segundo FUCHS² a seleção de um agente ou de um esquema antiemético condiciona-se a potencial emetogênico e doses do antineoplásico, presença de doenças concomitantes, idade do paciente, grau de toxicidade do antiemético, local onde se desenvolve a quimioterapia, familiaridade do profissional com o fármaco e custo da medicação.

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) é uma aliança de dezenove Centros de Câncer, que trabalha conjuntamente para desenvolver guias de tratamento para a maioria dos cânceres. O NCCN tem usado o esquema de classificação de HESKETH⁴ como base em seus recentes guias de antieméticos. Para a profilaxia de emese em pacientes recebendo quimioterapia com potencial emetogênico nível 3-5, eles recomendaram o uso de um antagonista de serotonina combinado com dexametasona antes da quimioterapia. Para pacientes recebendo quimioterapia nível 2, recomendam um antagonista dopaminérgico ou dexametasona. Para quimioterapia nível 1, nenhuma profilaxia antiemética foi recomendada. Eles ainda recomendam a dose oral e não a intravenosa para os pacientes que toleram a via oral.

Na análise dos resultados de nossa pesquisa, observou-se que uma grande parte das prescrições não segue o recomendado pela literatura consultada, constatando-se que não é seguido um protocolo para uso dos antieméticos no setor de quimioterapia, baseando-se nas seguintes evidências:

- Pacientes faziam uso de quimioterápicos nível 2 de emetogenicidade, fluoruracila e gencitabina, para qual a literatura recomenda dexametasona ou um antagonista dopaminérgico, porém estavam fazendo uso de ondansetrona.

- Pacientes de quimioterapia com nível 2 de emetogenicidade estavam fazendo uso da combinação de dexametasona + ondansetrona, recomendados para quimioterapias altamente emetogênicas. Para este caso, a literatura científica recomenda um tratamento antiemético com dexametasona ou metoclopramida como agentes únicos e o comprimento deste seguimento representaria um menor custo para o hospital.

- Pacientes estavam fazendo uso de quimioterapias com nível 5 de emetogenicidade (cisplatina, ciclofosfamida + doxorubicina, placlitaxel + carboplatina), para qual a literatura recomenda um antagonista de serotonina (ondansetrona) mais corticosteróide (dexametasona), porém foi prescrito apenas ondansetrona, o que resultou em episódios de vômito. Este dado justifica a ocor-

rência de 40,0 % de náuseas e/ou vômito com o uso do ondansetrona.

• O paciente não fazia uso de antieméticos, apesar de quimioterapia com gencitabina (nível 2), resultando em náuseas. Apenas os planos quimioterápicos classificados como nível 1 de emetogenicidade, suspendem tratamento antiemético

CONCLUSÃO

Verificou-se que boa parte dos pacientes apresentaram náuseas e/ou vômito, mesmo estando sob tratamento com antiemético, pondo em questão a efetividade do antiemético de escolha do hospital.

Os resultados da pesquisa permitem indicar que para que o sistema de notificação de RAMs funcione efetivamente como instrumento de farmacovigilância, no Brasil, seria mais adequado haver uma maior interação entre os profissionais de saúde, para que os esforços que estão sendo postos em prática na atualidade, especificamente com a implantação do Projeto Hospitais-Sentinelas, sejam efetivamente concretizados.

Em relação ao setor de quimioterapia, pode-se observar que grande parte dos tratamentos antieméticos prescritos não se correlacionaram com o potencial de cada plano em desenvolver emese, não havendo um protocolo de uso para o tratamento antiemético. Propõe-se uma reavaliação da prescrição dos tratamentos antieméticos de acordo com os métodos recomendados atualmente pela literatura científica, além de uma conscientização multiprofissional no âmbito dos cuidados do paciente com câncer, para que se ofereça uma melhor qualidade de vida ao paciente e facilite a adesão deste ao tratamento quimioterápico. Promovendo desta forma o uso racional dos antieméticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABREU, M.P.; VIEIRA J.L.; SILVA, I.F. da; MIZIARA, L.E.P.G. & FÓFANO, R. Eficácia de ondansetron, metoclopramida, droperidol e dexametasona na prevenção de náusea e vômito após laparoscopia ginecológica

- em regime ambulatorial. Estudo comparativo. *Rev. Bras. Anestesiol.*, 56(1): 8-15, 2006.
2. FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. & FERREIRA, M.B.C. *Farmacologia Clínica-Fundamentos da Terapêutica Racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan S/A., 2004. 1074 p.
3. GRUCHALLA, R.S. Clinical assessment of drug-induced disease. *The Lancet*, 2000. 1511 p.
4. HESKETH, P.J. Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: relevance to clinical practice. *The Oncologist*, 4 (1):191-96, 1999.
5. JARAMILLO, N.M. Uma proposta de consenso para a Atenção Farmacêutica. *Pharmacia Brasileira*. Mai/Jun.: 14-19, 2003.
6. LAGES, N.; FONSECA, C.; NEVES, A.; LANDEIRO, N. & ABELHA, F.J. Náuseas e Vômitos no pós-operatório: uma revisão do "pequeno-grande" problema. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 55(50): 575-85, 2005.
7. LEWASCHIW, E.M.; PEREIRA, I.A. & AMARAL, J.L.G. do. Ondansetrona oral na prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 51(1): 35-40, 2005.
8. KOROLKOVAS, A. *Dicionário terapêutico Guanabara*, 2005/2006. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan S/A., 2006. 644 p.
9. OLIVEIRA, G.G. As reações adversas medicamentosas (RAM): o risco terapêutico. *A Folha Médica*, 109(1): 47-50, 1994.
10. PASSARELLI, M.C.G. *Reações adversas a medicamentos em uma população idosa hospitalizada*. 2005. 141 p. Tese de doutorado em patologia do Envelhecimento - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.
11. PFAFFENBACH, G.; CARVALHO, O.M. & BERGSTEN-MENDES, G. Reações Adversas a Medicamentos como Determinantes da Admissão Hospitalar. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 48 (3): 237-41, 2002.
12. RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. & MOORE, P.K. *Farmacologia*, 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara- Koogan S/A., 2004. 691 p.
13. RIBEIRO, A.Q.; SERVALHO, G. & CÉSAR, C.C. Prevalência e fatores associados ao uso de anti-inflamatórios não-esteroidais por pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta. *Rev. Bras. Epidemiol.*, 8(3): 306-315, 2005.
14. SILVA, P. *Farmacologia*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan S/A, 2002, 1374 p.
15. SIXEL, P.J.; ALTENBURG, S.P. PECINALLI, N.R. & MALHEIROS, L.R. Conhecimento Médico da Farmacovigilância. *Infarma*, 17 (7/9): 86-88, 2005.

Endereço para correspondência

Ana Angélica Martins Costa

Av. das Baraúnas, 351, Bodocongó, 58101-001, Campina Grande-PB,

e-mail: anamartins_0410@hotmail.co