

Potenciais Interações Medicamentosas no Protocolo de Tratamento Paliativo Oncológico para Dor

Potential Drug Interactions in the Protocol of Oncologic Palliative Care for Pain

Naihane Guerra Santos¹; Daniella Ribeiro G. Mendes¹; Marcus Vinícius da Silva Coimbra¹

RESUMO

Introdução: A interação medicamentosa é uma resposta farmacológica ou clínica à administração de uma combinação de medicamentos, diferente dos efeitos de dois agentes dados individualmente. O uso de vários medicamentos simultaneamente é um dos principais fatores de risco para a ocorrência de interações medicamentosas e reações adversas ao medicamento.

Objetivo: O objetivo do presente artigo é revisar na literatura as potenciais interações medicamentosas entre os medicamentos essenciais em cuidados paliativos oncológicos utilizados para o “alívio” da dor.

Métodos: Revisão de publicações entre 1º de março de 2013 e 31 de maio de 2013 por meio de bases indexadas como Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e sites do Ministério da Saúde (MS), que documentem as potenciais interações entre os medicamentos essenciais em cuidados paliativos oncológicos utilizados para o “alívio” da dor. Para a análise das interações medicamentosas, foram utilizadas as bases de dados Medscape® e Sistema web para checar interações medicamentosas.

Resultados: Os achados demonstram que há a possibilidade de ocorrer 30 interações medicamentosas, sendo interações do tipo droga indicada para o “alívio da dor” x droga indicada para o “alívio da dor”, e droga indicada para o “alívio da dor” x drogas para outras indicações.

Conclusão: Este estudo identificou as possíveis interações que podem ocorrer em pacientes que fazem uso da polifarmácia para tratamentos paliativos.

Palavras-chave: Preparações farmacêuticas; Dor; Cuidados paliativos.

¹Curso de Graduação em Farmácia,
Faculdade de Ciências e Educação Sena
Aires,
Valparaíso-GO.

Correspondência:

Prof^a MSc. Daniella R. G. Mendes.
SMPW Qd. 12, Conj 03, Lote 04, Casa
C. CEP: 71.241-090, Park Way – DF.
Telefone: (61) 36274200.
Email: tcc@senaaires.com.br.

Recebido em: 20/11/2013
Aceito em: 04/03/2014.

ABSTRACT

Introduction: Drug interaction is a pharmacological or clinical response to administering a combination of drugs, in contrast to the effects of two agents individually considered. The use of multiple drugs simultaneously is one of the main risk factors for the occurrence of drug interactions and adverse drug reactions.

Objective: The objective of this article is to review the literature on potential drug interactions between essential drugs used in cancer palliative care for pain “relief”.

Methods: Review of publications from March 1st, 2013 and May 31, 2013 through indexed databases such as Virtual Health Library (VHL), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and websites of Brazil's Ministry of Health (MS) that record the potential interactions between essential drugs used in cancer palliative care for pain “relief”. The databases Medscape® and Sistema Web para Checar Interações Medicamentosas® were used for analyzing drug interactions.

Results: The findings show that there are 30 possible drug interactions of two types: drug indicated for “pain relief” x drug indicated for “pain relief”, and drug indicated for “pain relief” x drug for other indications.

Conclusion: This study identified possible interactions that can occur in patients who make use of polypharmacy for palliative treatments.

Keywords: Pharmaceutical preparations; Pain; Palliative care.

INTRODUÇÃO

Interação medicamentosa é uma resposta farmacológica ou clínica à administração de uma combinação de medicamentos, diferente dos efeitos de dois ou mais agentes dados individualmente. O resultado final pode aumentar ou diminuir os efeitos dos princípios ativos, assim como pode promover o aparecimento de um novo efeito que não ocorreu com um dos princípios ativos sozinho¹.

As não conformidades relativas às associações de medicamentos podem ser do tipo Interações Farmacocinéticas (alteração da velocidade ou a extensão de absorção, distribuição, biotransformação ou excreção de outro fármaco), ou Interações Farmacodinâmicas (o efeito resulta da ação dos fármacos envolvidos no mesmo receptor ou enzima – sinergismo ou antagonismo)². O uso de vários medicamentos simultaneamente é um dos principais fatores de risco para ocorrência de interações medicamentosas e reações adversas ao medicamento^{3,4}.

A terapêutica paliativa no paciente oncológico é voltada ao controle sintomático e preservação da qualidade de vida, sem função curativa, de prolongamento ou de abreviação da sobrevida⁵. Pacientes oncológicos sob tratamento paliativo no alívio da dor são fortes candidatos ao desenvolvimento potencial de reações adversas, devido principalmente à polifarmácia, que se agrava com margem terapêutica estreita de alguns dos medicamentos em uso, tratamento prolongado e concomitância com outros tratamentos de suporte⁶.

De acordo com a International Association for the Study of Pain (IASP), dor é uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada ao dano tecidual real ou potencial. A dor impõe limitações no estilo de vida, particularmente na mobilidade, paciência, resignação, podendo ser interpretada como um “saldo” da doença que progride⁷. Posto que todos os procedimentos sejam significativos quando se trata do alívio da dor, a padronização dos medicamentos essenciais em cuidados paliativos pela *International Association for Hospice and Palliative Care* (IAHPC) levou em consideração critérios de eficácia e segurança, baseados em evidências⁸.

A lista desenvolvida pela IAHPC abrange 33 medicamentos, dos quais 14 pertencem à lista de

medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS). Dentre as várias classes farmacêuticas que compõem a lista, a que mais se destaca são os medicamentos da classe dos opióides cujos princípios ativos são a codeína, o fentanil, a metadona, a morfina, a oxicodona e o tramadol. Todos estes medicamentos estão disponíveis no mercado brasileiro e sua comercialização é regida pela Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998, que aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Entretanto, nem todos estão disponíveis para os pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS)⁹.

A avaliação da farmacoterapia por meio da farmacovigilância aplicada ao tratamento oncológico é importante dentro do contexto da promoção da saúde, uma vez que seus resultados auxiliam a definir estratégias a fim de buscar a melhoria da qualidade de vida desses pacientes, promovendo o uso racional de medicamentos e evitando ocorrências de interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos. Além disso, muitos medicamentos possuem uma janela terapêutica estreita, necessitando-se de monitoramento quando administrados⁴.

Sendo assim, o presente artigo tem como objetivo revisar na literatura publicações que documentem potenciais interações medicamentosas entre os medicamentos essenciais em cuidados paliativos oncológicos utilizados para o “alívio” da dor, segundo a IAHPC. O fácil acesso ao conhecimento dessas interações pela equipe de saúde será de grande valor para obter o sucesso do tratamento medicamentoso do paciente oncológico.

MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica realizada no período de março de 2013 a maio de 2013. As buscas foram realizadas nos sites do Ministério da Saúde (MS) e em bases indexadas como SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), onde identificou-se um total de 19 artigos pertinentes ao assunto, dentre estes 06 originais, 09 de revisão da literatura e 04 publicações do MS. Foram utilizados como critérios de inclusão artigos com ano de publicação igual ou superior a 1990 e livros com publicação a partir de 1982. Como palavras-chave foram utilizadas: “dor”, “preparações farmacêuticas”, “terapêutica”, “neoplasias”, “cuidados paliativos”.

Para o estudo das interações medicamentosas utilizou-se como ponto de partida a tabela de medicamentos essenciais em cuidados paliativos segundo a IAHP. Dentre estes foram selecionados os medicamentos disponíveis para dor no SUS, um total de 14 que foram avaliados farmacologicamente entre si, entre os demais da lista e a interação destes com alimentação. Para análises e confirmação das interações medicamentosas, foram utilizadas as bases de dados Medscape® e Sistema web para checar interações medicamentosas®. No caso da não existência do fármaco no banco de dados desses sistemas, a combinação foi considerada sem risco de potencial interação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dor e Cuidados Paliativos em Pacientes Oncológicos

A dor impõe limitações no estilo de vida, particularmente na mobilidade, paciência, resignação, podendo ser interpretada como um “saldo” da doença que progride. O sucesso no tratamento da mesma requer uma avaliação cuidadosa de sua natureza, entendimento dos diferentes tipos e padrões de dor e conhecimento do melhor tratamento⁷.

A boa avaliação inicial da dor irá atuar como uma linha de base para o julgamento de intervenções subsequentes. A dor sentida pelo paciente pode: ter como causa o próprio câncer (46% a 92%), estar relacionada ao câncer (12% a 29%), ser associada ao tratamento antitumoral (5% a 20%), e ainda, uma consequência do pós-operatório, da pós-quimioterapia, da pós-radioterapia e de distúrbios concomitantes (8% a 22%)⁷.

A dor também pode ser classificada pelo seu mecanismo fisiopatológico em dor nociceptiva: que é aquela que compreende dor somática e visceral e ocorre diretamente por estimulação química ou física de terminações nervosas normais - é resultado de danos teciduais mais comuns e frequentes nas situações inflamatórias, traumáticas e invasivas, ou isquêmicas; dor neuropática: que resulta de alguma injúria a um nervo ou de função nervosa anormal em qualquer ponto ao longo das linhas de transmissão neuronal, dos tecidos mais periféricos ao SNC; e, ainda dor simpaticomimética: diferenciada pelo relato de irradiação arterial normalmente

necessitando de diagnóstico diferencial por bloqueio anestésico. Muitos pacientes com câncer avançado sofrem de mais de um tipo de dor e o tratamento adequado vai depender da identificação de sua origem⁷.

Os cuidados paliativos devem promover o alívio da dor e de outros sintomas estressantes, aumentando a qualidade de vida e contribuindo para afetar positivamente o curso da doença. Os mesmos podem ser descritos em três níveis de complexidade, sendo eles: cuidados paliativos de nível I - pacientes com diagnóstico de doença avançada, progressiva e potencialmente mortal em curto prazo, com um ou mais sintomas físicos, psicológicos, sociais ou espirituais, diferentes graus de sofrimento, em alguns casos graves, mas controláveis com os recursos disponíveis nesse nível. São prestados por equipe multiprofissional com formação diferenciada em cuidados paliativos e que estão permanentemente em processo de educação continuada, tanto em regime domiciliar quanto em regime ambulatorial ou de internação, sendo que para este último modelo de cuidados é necessária articulação com uma unidade hospitalar de referência¹⁰.

Na classificação, os cuidados paliativos de nível II inferem-se os pacientes na com problemas médicos, psicológicos, sociais, ocupacionais ou espirituais de maior risco que não podem ser controlados no nível I. São prestados por equipes com formação diferenciada em cuidados paliativos, que garantem disponibilidade e apoio durante 24 horas, compreendendo o âmbito de atuação da média complexidade, em unidades assistenciais de internação própria ou em domicílio, através do oferecimento de cuidados em todas as dimensões que os encerram – físico, psicossocial, ocupacional e espiritual¹⁰.

Já os pacientes na etapa paliativa com problemas médicos, psicológicos, sociais, ocupacionais ou espirituais de maior risco que não podem ser controlados nos níveis I e II são prestados por equipes com formação diferenciada em cuidados paliativos, nas situações que necessitem do âmbito de atuação em maior complexidade, em unidades de referência na área, com disponibilidade de recursos para os cuidados de final de vida, para favorecer a adaptação a situações de conflito de maior complexidade e prevenção do luto complicado, esse tipo de cuidado pode ser classificado como cuidados paliativos de nível III¹⁰.

A dor no câncer constitui uma preocupação e torna-se um problema em saúde pública, uma vez que o gerenciamento destes sintomas e custos traz desgastes desde a esfera física à financeira. A abordagem medicamentosa é a forma mais utilizada para o controle da dor¹¹. Os medicamentos para o cuidado paliativo da mesma trazem resultados positivos ao que se refere o fornecimento de alívio e não apressar ou adiar a morte.

Medicamentos Utilizados para Cuidados Paliativos

Da mesma forma que a OMS desenvolveu, em 1977, o conceito de medicamentos essenciais para caracterizar aqueles que satisfaziam as necessidades básicas de saúde da população, em 2007 buscou-se estabelecer a lista de medicamentos essenciais em cuidados paliativos. A concepção desta lista privilegiou as características de eficácia e segurança dos medicamentos, bem como o associou a necessidade de tratamento dos sintomas mais prevalentes⁹.

Por sua vez, a IAHPIC ao liderar o desenvolvimento da lista de medicamentos essenciais em cuidados paliativos teve o cuidado de reivindicar seu uso em todos os países, livres de influências personalistas e/ou comerciais e enfatizar a necessidade de que, em cada país, a pronta disponibilidade e acessibilidade aos medicamentos essenciais sejam garantidas, levando-se em consideração a necessidade de se buscar medicamentos de menor custo. Previu ainda, a disseminação desta lista junto aos profissionais de saúde, que participam do processo de aquisição e prescrição, como médicos e farmacêuticos, além de formados da área de cuidados paliativos⁹.

No quadro I, destacam-se os medicamentos com indicação para dor, em geral. É preciso salientar que na lista da IAHPIC há vários representantes de mesmos grupos farmacológicos (como hipno-sedativos, antidepressivos, analgésicos opióides, anticonvulsivantes, antipsicóticos, antiinflamatórios não-esteróides), o que foge a um dos critérios de seleção de medicamentos essenciais que é o de não duplicar aqueles que têm a mesma finalidade terapêutica. O grupo de especialistas concluiu não haver suficiente evidência sobre eficácia e segurança de medicamentos a serem recomendados para dor óssea, xerostomia, sudorese, fadiga e soluços. Também acrescentaram que medicamentos benzodiazepínicos não devem ser usados em idosos, e que

os antiinflamatórios não-esteróides só são indicados para tratamentos curtos nesses pacientes⁸.

Interações Medicamentosas Possíveis entre Drogas que Constam no Protocolo de Medicamentos Paliativos (IAHPIC)

Uma interação medicamentosa (IM) ocorre quando os efeitos e/ou a toxicidade de um fármaco são alterados pela presença de outro^{12, 13}. Embora seus resultados possam ser tanto positivos (aumento da eficácia) como negativos (diminuição da eficácia, toxicidade ou idiosincrasia), elas são geralmente imprevisíveis e indesejáveis na farmacoterapia¹⁴.

Problemas terapêuticos provenientes de interações entre fármacos são significantes e associam-se de 0,6% a 4,8% das internações hospitalares¹⁵. O quadro II dispõe a importância clínica e gravidade entre as interações drogas indicadas para dor versus outros fármacos.

As IMs foram classificadas como grau de importância clínica e gravidade (Quadro II). A interação existente entre amitriptilina versus haloperidol é representada com uma cruz (+) e gravidade leve, uma cruz significa que é uma interação que resulta em um efeito de severidade leve e que não estão muito bem documentadas (possível), também podem estar incluídas interações que resultam em efeito grave ou moderado, porém são improváveis de acordo com a documentação existente. A interpretação da gravidade leve ocorre pelo fato de os efeitos geralmente serem pequenos e a consequência pode ser um desconforto para o paciente que provavelmente não afetará a terapia de maneira significativa. Usualmente não há necessidade de tratamento adicional¹⁶.

As interações grau moderado e duas cruzes (Quadro II) significam que apesar de poderem levar a um efeito de severidade moderada ou até grave, não estão bem documentadas (possível ou improvável), entretanto os efeitos desta interação podem causar uma piora do estado clínico do paciente que pode resultar na necessidade de tratamento adicional, hospitalização, ou se o paciente já estiver internado levar a um tempo maior de internação. As potenciais interações graves apresentam em maiores quantidades na tabela, como se pode ver. Logo os efeitos podem ameaçar a vida do paciente ou ser capaz de resultar em sequelas permanentes. Onde se grafa quatro cruzes significa que são interações que

produzem um evento de severidade moderada e que esteja bem documentada (estabelecida, provável ou suspeita). E por fim, cinco cruces definem interações que podem produzir um evento grave para o paciente e que esteja bem documentada (estabelecida, provável ou suspeita)¹⁶.

Quadro I - Medicamentos essenciais em cuidados paliativos indicados para dor (IAHPC)

Medicamento	Apresentação	Indicação em cuidados paliativos (IAHPC)	Lista de medicamentos essenciais da OMS (Indicação, Seção, Sub-seção)
Amitriptilina	50 – 150 mg comprimido	Depressão, dor neuropática	Depressão (24.2.1)
Carbamazepina	100 – 200 mg comprimido	Dor neuropática	Anticonvulsivante/antiepilético (5); Transtorno bipolar (24.2.2)
Codeína	30 mg comprimido	Dor leve a moderada; diarreia	Analgésico opióide (2.2); antidiarreico (17.5.3)
Dexametasona	0,5 – 4 mg comprimido; 4mg/mL injetável	Anorexia, náusea, vômito, dor neuropática	Antialérgico (3); hormônio e anti-hormônio (8.3)
Diclofenaco	25 – 50 mg comprimido; 50 e 75 mg/3 mL injetável	Dor leve a moderada	Não consta
Fentanil – adesivo transdérmico	25 µg/h; 50 µg/h	Dor moderada a severa	Não consta
Gabapentina	300 ou 400 mg cápsula	Dor neuropática	Não consta
Hioscina (butilbrometo)	20 mg/mL solução oral; 10 mg comprimido; 10 mg/mL injetável	Congestão respiratória terminal, dor visceral, vômitos	Não consta
Ibuprofeno	200 mg comprimido; 400 mg comprimido	Dor leve a moderada	AINE e analgésico não opióide (2.1)
Metadona (liberação imediata)	5 mg comprimido	Dor moderada a severa	Substância causadora de dependência (24.5)
Morfina	Comprimido de liberação imediata: 10-60 mg; Solução oral de liberação imediata: 10 mg/5mL; Solução injetável: 10 mg/mL; Cápsula de liberação controlada: 10 mg, 30 mg.	Dispneia e dor moderada a severa	Opióide analgésico (2.2) Nota: apenas a formulação de liberação imediata consta na lista da OMS.
Oxycodona	5 mg comprimido	Dor moderada a severa	Não consta
Paracetamol	100 – 500 mg; 500 mg supositório	Dor leve a moderada	AINE e analgésico não opióide (2.1)
Tramadol	Cápsula de liberação imediata: 50 mg; 100 mg/mL solução oral; 50 mg/mL injetável	Dor leve a moderada	Não consta

Quadro II - Lista das prováveis interações entre fármacos indicados para dor versus outros fármacos.

Droga (dor)	Outros Fármacos	Importância Clínica/Gravidade	Mecanismo
Amitriptilina	Haloperidol	+ / Leve	Possivelmente diminuição do metabolismo de antidepressivos tricíclicos
Carbamazepina	Haloperidol	++++ / Moderada	Carbamazepina pode levar a um aumento (dose-dependente) no metabolismo hepático de haloperidol, enquanto haloperidol pode inibir o metabolismo da carbamazepina
Oxycodona	Citalopran	++ / Moderada	Desconhecido
Tramadol	Citalopran	++++ / Grave	Pode ocorrer adição dos efeitos serotoninérgicos desses agentes.
Diclofenaco	Citalopran	++++ / Grave	Desconhecido
Ibuprofeno	Citalopran	++++ / Grave	Desconhecido
Metadona	Diazepam	++++ / Grave	Os efeitos de opióides e benzodiazepínicos são sinérgicos.
	Lorazepam	++++ / Grave	

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados obtidos do sistema online interações medicamentosas@.

A droga que mais tem possibilidade de interagir com as demais indicadas para dor é o Citalopram (Quadro II), que é um medicamento da classe dos inibidores seletivo da recaptação de serotonina (ISRS). O principal mecanismo das interações medicamentosas dos ISRSs envolve a inibição de diferentes isoenzimas do citocromo P450: CYP2D6, CYP3A3/4, CYP1A2, CYP2C9/10 e CYP2C19¹⁷.

Quando dois medicamentos são administrados concomitantemente a um paciente, eles podem agir de forma independente ou interagir entre si, com aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou tóxico de um ou de ambos². No quadro III, destacam-se os efeitos significativos que as possíveis interações droga versus droga podem culminar.

A amitriptilina (um antidepressivo tricíclico pertencente ao grupo das aminas terciárias)¹⁸ por

sua vez possui o maior número de interações. Infere-se também no quadro III que, as IMs são basicamente do tipo farmacocinética onde o fármaco altera a velocidade ou a extensão de absorção, distribuição, biotransformação ou excreção de outro fármaco. Isto é mais comumente mensurado por mudança em um ou mais parâmetros cinéticos, tais como concentração sérica máxima, área sob a curva, concentração-tempo, meia-vida, quantidade total do fármaco excretado na urina etc. Como diferentes representantes de mesmo grupo farmacológico possuem perfil farmacocinético diferente, as interações podem ocorrer com um fármaco e não obrigatoriamente com outro congênere².

Dentre as IMs de menores significados clínicos, a Carbamazepina é o fármaco que mais possui interação (Quadro IV). O efeito hepatotóxico do Paracetamol é importante ser lembrado, uma vez que contribui significativamente para a morbimortalidade por doença hepática¹⁹.

Quadro III – Efeitos significativos das potenciais interações entre medicamentos indicados para dor versus medicamentos indicados para dor.

Droga (dor)	Droga (dor)	Efeito
Amitriptilina	Fentanil Morfina	Aumentam os níveis de serotonina
	Carbamazepina	Diminuição do nível ou efeito da Amitriptilina, afetando as funções Hepáticas/enzima CYP3A4 Metabolismo intestinal
	Codeína	Aumentam a sedação
Carbamazepina	Fentanil	Diminuição do nível ou efeito da Amitriptilina, afetando as funções Hepáticas/enzima CYP3A4 Metabolismo intestinal
Codeína	Fentanil Morfina	Aumentam a sedação
Diclofenaco	Ibuprofeno	Aumentam o potássio sérico/anticoagulação
Fentanil	Morfina	Aumentam os níveis de serotonina

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados obtidos do sistema online Medscape drug interaction checker®.

Quadro IV - Efeitos menores das potenciais interações entre medicamentos indicados para dor versus medicamentos indicados para dor.

Droga (dor)	Droga (dor)	Efeito
Carbamazepina	Diclofenaco Ibuprofeno	Diminuição dos níveis ou efeito do Diclofenaco afetando CYP2C9/10
	Paracetamol	Diminuição dos níveis de Paracetamol. Efeito Hepatotóxico
	Amitriptilina	Diminuição dos níveis de amitriptilina
Diclofenaco	Ibuprofeno	Aumento do nível ou efeito do Ibuprofeno
Paracetamol	Gabapentina	Diminuição dos níveis de Paracetamol. Efeito Hepatotóxico

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados obtidos do sistema online Medscape drug interaction checker®.

CONCLUSÃO

Os estudos apontam várias interações medicamentosas para alívio da dor em pacientes oncológicos. Logo, para obter o sucesso na terapêutica paliativa do paciente com câncer, além do diagnóstico correto é necessário entender as possíveis interações medicamentosas que podem ocorrer devido ao uso de vários medicamentos simultaneamente. O reconhecimento destas pela equipe de saúde é de suma importância para que não haja o aparecimento de toxicidades, anulação ou potencialização entre drogas contrapondo assim os princípios dos cuidados paliativos.

Conhecer a natureza, o risco e a gravidade potencial de se associar um medicamento a outro pode ser viável na prescrição, dispensação e administração dos medicamentos. Logo a importância da disseminação do conhecimento de tais interações torna-se de grande relevância, tendo em vista que toda a equipe se posiciona em frente ao paciente no intuito de melhorar a qualidade de vida aliviando o sofrimento do mesmo.

É necessário um empenho da equipe multidisciplinar em cuidados paliativos para que esses estudos tornem-se uma ferramenta onde seu uso passa se a ser habitual na terapêutica farmacológica.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Consulta Pública n.º 2, de 8 de janeiro. Definições. Brasília, DF: 2002.
2. Hoefler, R. Interações medicamentosas. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2008: Rename 2006. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
3. Bagatini F, Blatt CR, Maliska G, Trespass GV, Pereira IA, Zimmermann AF et al. Potenciais Interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51(1): 20-39.
4. Secoli RS. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Rev. Bras. Enferm*. 2010; 63(1): 136-140.
5. Ministério da Saúde. Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Cuidados paliativos oncológicos: controle de sintomas. Rio de Janeiro: INCA, 2001.
6. Cavalcante CA. Farmacêutico em oncologia: interfaces administrativas e clínicas. *Pharmacia Brasileira* - Março/Abril 2009.
7. Ministério da Saúde. Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor. Rio de Janeiro: INCA, 2001.
8. Wannmacher L. Medicina paliativa: cuidados e medicamentos. *OPAS* 2007; 5(1):1-6.
9. Barbosa MF. Pacientes sob cuidados paliativos oncológicos e utilização de medicamentos: perfil e satisfação. Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública 2011.
10. Abou Ali AMAS, Soares IJA, Redigolo LRP, Peria FM, Carlo MMRP. Protocolo Clínico e de Regulação para atenção a Pacientes em Cuidados Paliativos. Disponível em: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/cap%20Protoc%20Clin%20e%20de%20regula%C3%A7%C3%A3o%20em%20CP%20-%20livro%20Prof.%20Sebasti%C3%A3o.pdf. Acesso em: 10 set. 2013.
11. Florentino DM, Sousa FRA, Maiworn AI, Carvalho ACA, Silva KM. A Fisioterapia no Alívio da Dor: uma Visão Reabilitadora em Cuidados Paliativos. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto* 2012; 11(2):50-57.
12. Jankel CA, Speedie SM. Detecting drug interactions: a review of the literature. *DICP*. 1990; 24(10):982-9.
13. Hartshorn EA. Drug interactions. *Fam Community Health*. 1982;5(2):45-57.
14. Streetman DS. Metabolic basis of drug interactions in the intensive care unit. *Crit Care Nurs Q*. 2000; 22(4):1-13.
15. Mannheimer B, Wettermark B, Lundberg M, Pettersson H, von Bahr C, Eliasson E. Nationwide drug-dispensing data reveal important differences in adherence to drug label recommendations on CYP2D6-dependent drug interactions *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 69(4):411-7.
16. Sistema web para checar interações medicamentosas. Disponível em <http://interacoesmedicamentosas.com.br>. Acesso em: 10 Jun. 2013.
17. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs. 9th ed. Seattle: Hogrefe & Huber; 1999.
18. Moreno RA, Moreno DH, Soares MBF. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev Bras Psiquiatr* 1999; 21(1):24-40.
19. Paraná R. Mecanismos de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do acetaminofen/paracetamol. *Rev Suplemento Hepatotoxicidade* 2011; 30(Supl.1):6-47.