



Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM's) em Pacientes Pediátricos de um Hospital no Município de Campina Grande, Paraíba, Brasil

Daniele I. JANEIRO ^{1,2*}, Lindomar F. BELÉM ², Anna C.A. TOMAZ ¹,
Danielle S. PINTO ¹ & Laura M.A. XIMENES ²

¹ Laboratório de Tecnologia Farmacêutica "Delby Fernandes de Medeiros",
Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil

² Departamento de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba, Brasil

RESUMO. Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM's) são quaisquer eventos indesejáveis apresentados pelo paciente, que envolvam ou suspeita-se de estarem relacionados com a farmacoterapia. Este trabalho objetivou analisar os PRM's em pacientes pediátricos de um hospital na cidade de Campina Grande. Foi adotada a Metodologia Dáder como procedimento utilizado para o seguimento farmacológico na identificação dos PRM's. Os dados foram coletados de dezembro de 2003 a março de 2004 e registrados em questionário padrão. Detectou-se a ocorrência de PRM's na maioria dos pacientes pediátricos assistidos. Sugere-se que seja feita uma avaliação criteriosa da farmacoterapia, verificando-se a necessidade, efetividade e segurança da mesma.

SUMMARY. "Drug Therapy Problems (DTPs) in Pediatric Patients from a Hospital in Campina Grande City, Paraíba, Brazil". Drug Therapy Problems (DTPs) are any undesirable events presented by the patient, that involve or are suspected to be related with the pharmacotherapy. This work aimed at analyzing DTPs detected in pediatric patients from a hospital in Campina Grande city. The Dáder methodology was adopted as a procedure used for the drug therapy follow up to identify DTPs. Data were collected from December 2003 to March 2004 and registered in standard questionnaire. DTPs were detected in the majority of assisted pediatric patients. A criterious evaluation of the pharmacotherapy might be carried out in order to verify its necessity, effectiveness and safety.

INTRODUÇÃO

A introdução de novos fármacos nas últimas décadas trouxe importantes possibilidades terapêuticas. Concomitantemente a este fato, observa-se a ampliação indiscriminada do consumo de medicamentos, com influência na provisão, aquisição, prescrição, dispensação e uso dos mesmos ¹.

A resposta de dado paciente a um fármaco pode ser influenciada por muitos fatores, tais como, sua idade, patologias nos órgãos de eliminação, uso concomitante de outros fármacos, alimentos e agentes químicos (interações medicamentosas), tratamento anterior com o mesmo fármaco ou com fármacos semelhantes (tolerância) e diversos fatores genéticos que podem influenciar a cinética e a toxicidade dos fármacos. Todos os tipos de terapeutas há muito reconhe-

ceram e admitiram que cada paciente mostra uma ampla variabilidade de resposta ao mesmo fármaco ou método terapêutico ².

A maioria dos medicamentos não foi desenvolvida ou avaliada especificamente em crianças e, muitas vezes, as apresentações são inadequadas para uma administração apropriada. Deste modo, o desenvolvimento de novos fármacos para crianças e o uso racional de antigos compostos requerem uma abordagem integrada de questões farmacocinéticas, farmacodinâmicas e de apresentação ².

Nos momentos de alteração fisiológica (prematuro, neonato, na puberdade), alterações fundamentais na farmacocinética são prováveis, a variabilidade provavelmente será maior e o ajuste da dose, muitas vezes auxiliado pela monitoração farmacológica terapêutica para os fárma-

PALAVRAS-CHAVE: Pediatria, Problemas Relacionados aos Medicamentos, Terapia Farmacológica.

KEY WORDS: Drug Therapy Problems, Pediatric, Pharmacological Therapy.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada. E-mail: dijanebro@yahoo.com.br

cos com baixos índices terapêuticos, torna-se fundamental para uma terapêutica segura e eficaz. A terapêutica é o aspecto do atendimento do paciente que mais facilmente adquire dados úteis, já que envolve uma intervenção e oferece uma oportunidade de observar a resposta ¹.

Na busca da promoção da qualidade, do acesso, da efetividade e do uso racional de medicamentos encontra-se o contexto da Atenção Farmacêutica. Esta “é um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde” ³.

A Atenção Farmacêutica, ao identificar e avaliar problemas/ riscos relacionados à segurança, efetividade e desvios da qualidade de medicamentos, é uma das entradas do sistema de Farmacovigilância ³, o qual segundo Carné & Laporte ⁴ é a “identificação e avaliação dos efeitos, agudos ou crônicos, do risco do uso dos tratamentos farmacológicos no conjunto da população ou em grupos de pacientes expostos a tratamentos específicos”.

Segundo a definição da OMS ^{5,6}, a Farmacovigilância é “a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro possível problema relacionado ao medicamento”.

A identificação de Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM's) segue os princípios de necessidade, efetividade e segurança, próprios da farmacoterapia. De acordo com o Segundo Consenso de Granada ⁷, o PRM é qualquer evento indesejável que apresente o paciente, que envolva ou suspeita-se de estar relacionado com a farmacoterapia e que interfere de maneira real ou potencial em uma evolução terapêutica eficaz. O PRM é real, quando manifestado, ou potencial na possibilidade de sua ocorrência ³.

A notificação espontânea de reações adversas comprovou ser um modo eficaz de gerar um sinal precoce de que um fármaco possa estar causando um efeito adverso ².

Este trabalho propõe-se a contribuir com a prática de Atenção Farmacêutica no âmbito hospitalar, especificamente no setor pediátrico de um hospital filantrópico e, desta maneira, detectar, identificar, analisar, classificar e registrar PRM's reais e potenciais, proporcionando a cooperação para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Caracterização da População e Amostra

Foi realizado um estudo do tipo longitudinal na ala pediátrica em um hospital filantrópico da cidade de Campina Grande - PB, local onde são oferecidos serviços hospitalares a pacientes residentes nesta e em cidades circunvizinhas. O critério de inclusão considerou todos os pacientes internados, com faixa etária compreendida desde recém-nascidos até 14 anos de idade, de ambos os sexos, no período de dezembro de 2003 a março de 2004. Foram excluídos como objeto de estudo os pacientes com idade superior a 14 anos.

Instrumento de Coleta de Dados

Foi utilizado como instrumento de coleta e registro de dados um questionário padrão, elaborado pelos pesquisadores, especificamente para a realização deste estudo. Ele foi preenchido por meio de entrevista com os pacientes ou seus acompanhantes com adição de dados constantes em seus prontuários. O questionário continha os dados sócio-demográficos e clínicos do paciente, medicamentos utilizados pelo mesmo antes e durante o período de internação e as queixas relacionadas com a utilização dos medicamentos.

Parâmetro Utilizado no Seguimento Farmacoterapêutico

O procedimento utilizado para o seguimento farmacológico foi a Metodologia Dáder ⁸, que proporciona modos de registros e processos a serem realizados para se efetuar o seguimento do tratamento farmacológico de um paciente, e através das intervenções realizadas em cada paciente, poder se identificar os PRM's e classificá-los na seis categorias, segundo o critério de classificação adotado no Segundo Consenso de Granada ⁷, tendo em vista as condições de necessidade, efetividade e segurança do tratamento farmacológico, conforme a Tabela 1.

Considerações Éticas

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universi-

Necessidade	
PRM 1	O paciente sofre de um problema de saúde em consequência de não receber a medicação de que necessita.
PRM 2	O paciente sofre de um problema de saúde em consequência de receber um medicamento de que não necessita.
Efetividade	
PRM 3	O paciente sofre de um problema de saúde em consequência de uma ineficácia não-quantitativa da medicação.
PRM 4	O paciente sofre de um problema de saúde em consequência de uma ineficácia quantitativa da medicação.
Segurança	
PRM 5	O paciente sofre de um problema de saúde em consequência de uma insegurança não-quantitativa de um medicamento.
PRM 6	O paciente sofre de um problema de saúde em consequência de uma insegurança quantitativa de um medicamento.

Tabela 1. Classificação dos Problemas Relacionados aos Medicamentos de acordo com o Segundo Consenso de Granada ⁷.

dade Estadual da Paraíba avaliou o estudo, considerando-o aprovado em 06 de outubro de 2004, protocolo Nº 180/04, de acordo com as exigências da Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde/MS.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos questionários aplicados a 104 pacientes e/ou a seus acompanhantes da ala pediátrica do hospital revelou que 77% apresentaram PRM, enquanto 23% não apresentaram.

Usando a Metodologia Dáder como parâmetro para a detecção de PRM's, pôde-se detectar em torno de 1,1 PRM por paciente em seguimento farmacoterapêutico ⁹.

Foram identificados 135 PRM's, o que representa 1,3 PRM por paciente a partir do total de pacientes hospitalizados e 1,69 PRM por paciente do total de pacientes que apresentaram PRM. Corroborando este estudo, de um total de 27 PRM's identificados, Raspanti & Uthurry ¹⁰ encontraram 1,3 PRM por paciente hospitalizado e 1,8 pelos que apresentaram PRM's.

No caso da pediatria é importante considerar a informação do acompanhante, pois em muitas ocasiões a criança ainda não sabe falar, ou não consegue se manifestar a respeito de seus problemas de saúde e, geralmente, não tem conhecimento sobre os medicamentos de que faz uso ¹⁰.

O acompanhamento do paciente pelo farmacêutico não se limita à entrevista com o mesmo, visto que o profissional tem fácil acesso a todas as informações necessárias acerca do tra-

tamento farmacológico daquele podendo, portanto, ratificar uma atuação multiprofissional da equipe de saúde no âmbito hospitalar com o objetivo de promover não somente a utilização racional de medicamentos, mas que estes sejam efetivos no alcance das metas terapêuticas e não originem problemas de segurança ao paciente ¹¹.

Dentre os PRM's detectados, 11,85% foram caracterizados como reais, e 88,15% como potenciais.

PRM's reais são aqueles que se manifestaram provocando um problema concreto de saúde no paciente e também a falta de tratamento a uma patologia apresentada pelo mesmo. Os PRM's potenciais são aqueles que foram detectados e apresentaram causas reais ou potenciais de prováveis problemas de saúde sem, no entanto, ocorrerem manifestações clínicas no paciente. Doses subterapêuticas ou em excesso, ou interações que exarcebem ou diminuem a efetividade terapêutica de fármacos, fazendo com que surjam problemas relativos à segurança, são alguns exemplos.

Em virtude da resposta idiossincrática dos indivíduos à determinada droga, uma interação medicamentosa pode apenas permanecer no âmbito da potencialidade ou ser clinicamente relevante.

A identificação de PRM's mostra a necessidade da participação efetiva do farmacêutico na realização do seguimento farmacoterapêutico para o aperfeiçoamento dos tratamentos farmacológicos de pacientes hospitalizados ¹⁰.

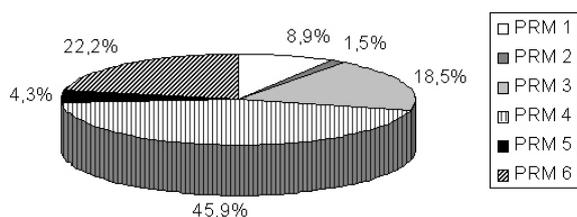


Figura 1. Distribuição dos tipos de PRM's de acordo com o Segundo Consenso de Granada 7.

Os PRM's identificados foram classificados de acordo com o critério de classificação adotado pelo Segundo Consenso de Granada 7 (Fig. 1).

A maior incidência de PRM's (45,9%) deveu-se ao PRM 4, devido à constatação de que alguns medicamentos prescritos apresentavam-se com doses subterapêuticas, o que pode promover uma ineficácia quantitativa da medicação, como no caso da gentamicina. A dose ideal para crianças é de 6 a 7,5 mg/kg/dia, em tomadas divididas, a cada 8 h por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV) 12. Fora prescrito 20 mg a cada 12 h IM para uma criança de peso corporal 9,2 kg, o que corresponde a 4,3 mg/kg/dia.

Em seguida, o PRM 3 (18,5%), com o qual constata-se uma ineficácia não-quantitativa da medicação, resultante da má escolha dos fármacos, tais como o cloranfenicol administrado por via oral (VO) ou IV o qual devido à sua toxicidade potencial, ao desenvolvimento de resistência bacteriana e à disponibilidade de fármacos mais eficazes, tornou-se obsoleto como fármaco sistêmico, devendo-se reservar seu uso ao combate de infecções como a febre tifóide, dados os seus graves efeitos adversos (discrasias sangüíneas, incluindo a anemia aplástica com pancitopenia) 13-15. Também foi utilizado o fármaco dipirona em pacientes com asma ou infecções nas vias respiratórias. O risco/benefício deste uso deve ser avaliado cuidadosamente, visto que este fármaco é contra-indicado nestas situações 12.

O PRM 6 (22,2%) assinala os fármacos que foram prescritos com suas respectivas doses em excesso. Em crianças, o antimicrobiano amoxicilina deve ser utilizado por VO na dosagem de 20 a 50 mg/kg/dia 16,17. Do número total de PRM 6, 16,7% corresponderam a pacientes em cujo tratamento foi detectado o uso deste fármaco, e os mesmos estavam recebendo uma sobredose.

A insegurança não-quantitativa do PRM 5 (4,3%) diz respeito à produção de um problema de saúde e tem como agente significativo a resposta individual do paciente. Geralmente, pos-

suem bases imunológicas envolvidas, mas também podem se dever à predisposição do indivíduo como, por exemplo, o escurecimento dos dentes de um dos pacientes pediátricos em razão do uso de sulfato ferroso por VO.

Em alguns casos, exames laboratoriais indicaram que o paciente estava anêmico; no entanto, não se verificou medicação para a dada patologia. Assim, caracteriza-se um caso de PRM 1 (8,9%).

Em relação ao PRM 2 (1,5%), pôde-se constatar a prescrição simultânea de novalgina, cujo princípio ativo é a dipirona, e a dipirona, fato que torna um dos fármacos dispensáveis. O paciente estaria utilizando um medicamento de que não necessita e mais propenso ao aparecimento de uma reação adversa a medicamento (RAM).

Os PRM's caracterizam problemas de saúde que o paciente pode apresentar e que requerem intervenções profissionais. A provisão da atenção pelo farmacêutico é um meio de revertê-los, tendo em vista a relação direta entre eles e a terapia farmacológica. Como conseqüências, haverá a melhoria da qualidade de vida do paciente e a diminuição dos gastos em saúde 11.

A classificação adotada no Segundo Consenso de Granada 7 pressupõe que uma terapia farmacológica ideal deve atender às condições de: Necessidade, Efetividade e Segurança.

Os PRM's detectados, baseando-se nos princípios da farmacoterapia, distribuíram-se da seguinte forma: Necessidade (10,4%); Efetividade (64,4%) e Segurança (22,2%).

A Tabela 2 apresenta diferentes estudos acerca de PRM's. O presente estudo e Raspanti & Uthurry (2003) 10 basearam-se no acompanhamento de pacientes pediátricos hospitalizados, enquanto Barris & Faus (2003) 18 e Martínez-Romero, Fernández-Llimós, Parras & Faus (2001) 9 realizaram seu estudo em farmácias comunitárias (atenção primária).

Constatou-se que neste estudo e em Raspanti & Uthurry 10 os percentuais relativos aos PRM's foram similares. Aqueles relacionados à Efetividade apresentaram a maior incidência (64,4% e 51,9%, respectivamente). Eles representam o PRM 3 (diz respeito à ineficácia não-quantitativa da medicação) e o PRM 4 (cujo enunciado refere-se à ineficácia quantitativa da medicação).

Os resultados obtidos em Barris & Faus 18 e Martínez-Romero *et al.* 9 mostraram-se bastante próximos, com todas as categorias apresentando valores em torno de 30%.

Tipo de PRM		Este estudo	Raspanti & Uthurry ¹⁰	Barris & Faus ¹⁸	Martínez-Romero <i>et al.</i> ⁹
Necessidade	PRM 1	10,4%	11,1%	31,8%	31,0%
	PRM 2				
Efetividade	PRM 3	64,4%	51,9%	34,1%	32,9%
	PRM 4				
Segurança	PRM 5	22,2%	37,0%	34,1%	36,1%

Tabela 2. Comparações de diferentes estudos acerca de PRM's.

As semelhanças entre os estudos realizados no mesmo âmbito corroboram o fato de que o índice de PRM's apresentados pelos pacientes varia de acordo com o serviço que é prestado ao mesmo.

Devido ao poder de decisão que cabe ao paciente de atenção primária em relação ao seu tratamento, nem sempre ele considera a sua saúde como objetivo principal. No âmbito hospitalar, há maior incidência de pacientes agudos do que crônicos, e a evolução do paciente é substancialmente mais rápida do que na atenção primária. Uma das grandes dificuldades do farmacêutico comunitário para oferecer seguimento farmacoterapêutico é a falta de acesso à história clínica do paciente e as poucas vias de comunicação, algo acessível para o farmacêutico hospitalar¹⁹.

Outra diferença detectável entre os meios hospitalar e comunitário é a elaboração e utilização de guias clínicos para abordar os processos patológicos, muito mais rigorosas no hospital e em caráter mais de orientação na atenção primária¹⁹.

A maioria dos pacientes nos quais foram detectados PRM's apresentou apenas 1 PRM (60%). O número máximo de PRM's apresentados foi 5 (3,75%). A Figura 2 detalha quantitativamente estes resultados.

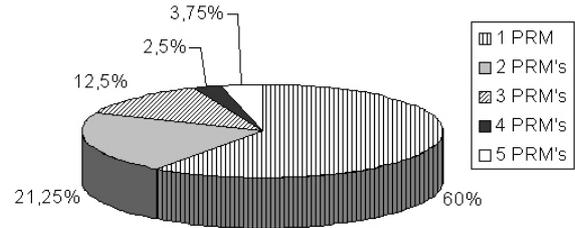


Figura 2. Percentual de PRM's apresentados por paciente.

Um total de 26 medicamentos, divididos em 15 classes, estiveram envolvidos com os PRM's detectados. Os antimicrobianos, que incluíram antibióticos, sulfonamidas e antifúngicos, representam a maior parte, com 38,40% (Figura 3).

Os antibióticos estão entre os medicamentos mais freqüentemente receitados a crianças e geralmente são utilizados indevidamente. Eles não são necessários contra infecções virais, já que são os vírus que causam a maioria das diarreias e enfermidades respiratórias na infância (as mais comuns). Na prática, os antibióticos são largamente utilizados para estas condições. A informação sobre os antibióticos deve ter uma advertência clara sobre os problemas de resistência e a necessidade de um diagnóstico cuidadoso e uso seletivo²⁰.

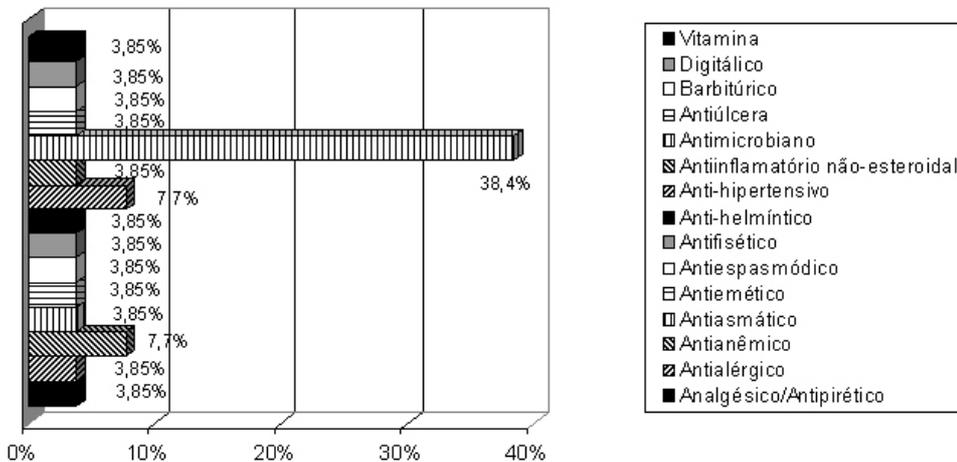


Figura 3. Grupos terapêuticos dos medicamentos envolvidos nos PRM's.

Além da ampla prática da terapia empírica, observou-se que o fármaco gentamicina foi largamente prescrito aos pacientes pediátricos. Korokolvas¹² afirma que “embora seja muito importante para o tratamento de muitas infecções causadas por bactérias Gram-negativas, o surgimento de germes resistentes em alguns hospitais constitui problema grave e poderá limitar o emprego futuro deste quimioterápico”.

A terapia antimicrobiana empírica consiste na prescrição de agentes antimicrobianos antes da identificação do patógeno responsável por uma doença e da sensibilidade dele a agentes específicos. A principal justificativa desta terapia é a intervenção precoce que poderá melhorar a evolução do paciente. Ela está indicada quando existe um risco significativo de morbidade grave antes que se possam ter provas laboratoriais. Deve-se observar, no entanto, que em muitas situações clínicas a terapia empírica pode não ser útil, ou até prejudicial²¹.

O seguimento farmacoterapêutico é uma nova função assistencial do farmacêutico, através da qual este profissional tentará acrescentar um novo aspecto ao cuidado do paciente, baseado em resultados clínicos e, para demonstrá-lo no âmbito hospitalar, faz-se necessário validar os ajustes realizados no Método Dáder, através de sua prática por farmacêuticos integrados em diversos serviços de hospitalização¹⁹.

Em crianças, o cálculo da dose geralmente baseia-se na idade, peso ou superfície corporal, sendo comumente expressa em mg/kg/dia. Cálculos errôneos da medicação podem originar a prescrição de doses sub ou sobreterapêuticas. A farmacocinética de muitos medicamentos modifica-se com o desenvolvimento de muitas funções fisiológicas na criança, à medida que ela cresce. Mesmo utilizando-se doses com base em cálculos tradicionais, níveis tóxicos de fármacos podem ocorrer porque muitos processos metabólicos em prematuros e recém-nascidos ainda não estão completamente desenvolvidos¹⁶.

A terapia farmacológica que envolve os pacientes pediátricos deve ser analisada com muita atenção para que a mesma seja a mais simples, eficaz, segura e cômoda possível, uma vez que os processos fisiológicos destes pacientes podem influenciar significativamente suas variáveis farmacocinéticas.

CONCLUSÕES

Detectou-se a ocorrência de PRM's na maioria dos pacientes pediátricos assistidos.

Devido à faixa etária dos pacientes, foi de extrema relevância as informações concedidas pelos acompanhantes dos mesmos, já que eles muitas vezes ainda não sabiam falar ou exprimir algum dado sobre seu estado de saúde e sobre a terapia farmacológica à qual estavam submetidos.

Os PRM's foram classificados de acordo com a classificação do Segundo Consenso de Granada⁷ e o PRM 4 apresentou o maior percentual devido ao fato de medicamentos terem sido prescritos em doses subterapêuticas, o que poderia promover uma ineficácia quantitativa da medicação.

Os antimicrobianos, que incluíram antibióticos, sulfonamidas e antifúngicos, representaram a maior parte dos medicamentos envolvidos com os PRM's detectados, sendo estes empiricamente prescritos aos pacientes acompanhados, favorecendo a seleção de microrganismos resistentes.

Apesar de não existir a prática de Atenção Farmacêutica no hospital, o registro da detecção, identificação, análise e classificação dos PRM's será de fundamental importância no que diz respeito à elaboração de uma linha de ação futura para a resolução de PRM's.

Sugere-se que seja feita uma avaliação criteriosa da farmacoterapia dos pacientes pediátricos, verificando-se a necessidade, efetividade e segurança da mesma, tendo em vista que estes pacientes normalmente são excluídos de ensaios clínicos de novos fármacos, ficando expostos, no entanto, aos riscos inerentes ao consumo deles.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos, Acción Internacional para la Salud - América Latina y El Caribe (2001) “*O que é o uso racional de medicamentos*”, Ed. Sobravime, São Paulo.
2. Nies, A.S. (2003) “*Princípios da Terapêutica*”, em “*As Bases Farmacológicas da Terapêutica*” (A. Goodman & H.L. Gilman), 10ª. Ed., Ed. Mc Gran Hill, Rio de Janeiro, págs. 35-50.
3. Ivama A.M., L. Noblat, M.S. Castro, N.M. Jaramillo, N.V.B.V. Oliveira & N. Rech (2002) “*Atenção farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos: relatório 2001-2002*”. Brasília: Organização Panamericana da Saúde.
4. Carné, X. & J.R. Laporte (1993) “*Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia*”, em “*Principios de epidemiología del medicamento*” (J. R. Laporte & G. Tognoni), 2ª. Ed., Ed. Ediciones Científicas e Técnicas S.A., Barcelona, pág. 117.

5. World Health Organization (2002) "*The importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of medicinal products*", <http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/ip_booklet.pdf>.
6. Zanini, A.C. & M.F. Carvalho (2001) *Rev. Bras. Cienc. Farm.* **37**: 215-24
7. Comitê de Consenso (2002) *Ars Pharmaceutica* **43**: 179-87.
8. Machuca, M., F. Fernández-Llimos & M.J. Faus (2003) "*Método Dáder: Guia de Seguimiento Farmacoterapéutico*", Universidad de Granada, Granada.
9. Martínez-Romero, F., F. Fernández-Llimós, M.A. Gastelurrutia, M. Parras & M.J. Faus (2001) *Ars Pharmaceutica* **42**: 53-65.
10. Raspanti, D.F. & N.S. Uthurry (2003) *Farm Hosp (Madrid)* **27**: 78-83.
11. Correr, C.J. (2002) *Infarma* **14**: 73-78.
12. Korolkovas, A. (2003) "*Dicionário Terapêutico Guanabara*", Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
13. Chambers, H. F. (2003) "*Cloranfenicol, Tetraciclina, Macrólídeos, Clindamicina e Estreptograminas*", en "*Farmacologia Básica e Clínica*" (B. G. Katzung), 8ª. Ed., Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, págs. 674-81.
14. Korolkovas, A. (1988) "*Química Farmacêutica*", Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, págs. 575-617.
15. Silva, P. (2002) "*Farmacologia*", 6ª. Ed, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
16. Lima, D.R. (2004) "*Manual de farmacologia clínica, terapêutica e toxicologia*", 1ª. Ed, Ed. Medsi, Rio de Janeiro.
17. Caetano, N. (1999) "*Guia de Remédios*", Ed. BRP, São Paulo.
18. Barris, D. & M. J. Faus (2003) *Ars Pharmaceutica* **44**: 225-37.
19. Silva-Castro, M. M., M. A. Calleja, M. Machuca, F. Fernández-Llimós & M. J. Faus (2003) *Seguim Farmacoter* **1**: 73-81.
20. Chetley, A. (1994) "*Medicamentos Problema*", 2ª. Ed., Ed. Gráfica Bellido, Peru.
21. Lampiris, H.W. & D.S. Maddix (2003) "*Uso Clínico dos Agentes Antimicrobianos*", en "*Farmacologia Básica e Clínica*" (B.G. Katzung), 8ª. Ed., Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, págs. 744-55.