**2.4 Farmacovigilância**

Farmacovigilância (FV), a vigilância sobre o uso seguro de medicamentos, adquiriu enorme importância especialmente depois de acontecimentos dramáticos, como a tragédia da talidomida na década de 1960 (MCBRIDE, 1961). Embora outros incidentes graves, como os do dietilenoglicol, tenham sido registrados depois (U.S. FDA, 1981 updated 2010; WOOLF, 1998), este evento é considerado o gatilho para a FV moderna.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como farmacovigilância (FV), "a ciência e as atividades de detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos" (OMS, 2002). Os ensaios clínicos não são capazes de descobrir totalmente ou prever todos os aspectos relacionados com a segurança e a toxicidade de uma nova droga, e a vigilância sobre o uso seguro de medicamentos é essencial na pós-comercialização.

Com a FV podem ser gerados o conhecimento da situação real em relação ao uso racional de medicamentos em uma determinada comunidade, detecção de reações adversas mais frequentes e mais graves em uma região, comparação com a legislação nacional e condução de medidas internacionais, intervenção no sistema de cuidados através dos agentes de saúde, estudos farmacoeconômicos para determinar o custo social, número de leitos hospitalares ocupados decorrente de reações adversas a medicamentos, determinação de incapacidade e perda de tempo envidados pelos profissionais de laboratório além do custo direto do tratamento necessário.

A FV como disciplina científica é bastante jovem, se pensarmos que o termo foi introduzido no dicionário MeSH (Medical Subject Headings) somente em 2012, mostrando tanto o valor crescente da FV e a falta de consciência em anos anteriores.

Recentemente, dentro da Comunidade Europeia, uma nova legislação introduziu uma série de melhorias com o objetivo de movimentar os Estados-Membros a sair de uma farmacovigilância passiva para uma ativa e mais estruturada. A nova legislação, em vigor desde Julho 2012 {regulamento [União Europeia (UE)] No. 1235/2010 e Diretiva 2010/84 / UE}, representa a maior mudança para a regulamentação dos medicamentos na União Europeia desde 1995 (BALDO AND PAOLI, 2014).

Assim como na Europa, em 2007 a legislação dos EUA foi profundamente alterada por emendas à lei pelo Food and Drug Administration (FDA). Através destas emendas, o FDA está autorizado a exigir que empresas farmacêuticas criem novos ensaios ou estudos, ou enviem Avaliação de Riscos e Estratégia de Mitigação, se a relação benefício/risco de um medicamento específico não for mais considerada segura.

A OMS coordena o sistema de quantificação e detecção de reações adversas, estabelecido em 1968. Inicialmente foi implantado um projeto piloto em 10 países que dispunham de um sistema nacional de notificação de reações adversas (OMS, 2004; UMC, 2005). Atualmente, o programa da OMS é coordenado pelo Centro Colaborador do Uppsala Monitoring Centre (UMC), em Uppsala, Suécia, com a supervisão de um comitê internacional. Em 2004, 86 países participavam do programa, e hoje já se somam 149 países, sendo 121 membros oficiais e 28 membros associados fazendo parte desse programa da OMS (UMC, 2015; WHO, 2016). O Brasil foi inserido neste programa no ano de 2001, como o 62º membro oficial (OPAS, 2002).

Os primeiros esforços no sentido de abordar as questões relacionadas às reações adversas ocorreram na década de setenta. Foram editadas algumas legislações, que podem ser consideradas tentativas infrutíferas de desenvolvimento da Farmacovigilância. Todavia, um importante referencial foi a Política Nacional de Medicamentos aprovada em 1998 (OPAS, 2002). Esta teve como propósito, garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais (BRASIL, 2001 apudOPAS, 2002).

Durante as décadas de 80 e 90, a consciência sobre Farmacovigilância começou a ser formada nas escolas de saúde, grupos de defesa do consumidor, centros de informações sobre medicamentos e associações de saúde do profissional (DIAS, 2002). Em abril de 1995, ocorreu, em Buenos Aires (Argentina), a I reunião para a Elaboração de Estratégias para a Implementação de Sistemas de Farmacovigilância na América Latina, organizada pela *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica-Ministerio de Salud Y Ambiente de la Nacion*, com o apoio da Organização Mundial da Saúde e da Organização Pan-americana de Saúde, da qual participaram representantes de toda América Latina. Nessa reunião foi proposto a criação de um Sistema Nacional de Farmacovigilância, e foi decidida a realização de uma fase piloto da implantação do Sistema de Notificação Voluntária de Reações Adversas a Medicamentos (ARRAIS, 1996). Infelizmente esse projeto não foi adiante, entretanto durante a década de 90, ocorreram iniciativas pioneiras em alguns estados como Ceará, Paraná, São Paulo, Mato Grosso do Sul, entre outros (OPAS, 2002).

Nesse período, destaca-se o Sistema Estadual de Farmacovigilância do Ceará, criado em novembro de 1996, a partir de um convênio realizado entre a Universidade Federal do Ceará (UFC) e a Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, tendo com órgão executor o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) (COÊLHO, ARRAIS AND GOMES, 1999).

Em 1999 foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (OPAS,2002; DIAS, 2002) e com ela, o Sistema Nacional de Farmacovigilância, gerenciado pela Unidade de Farmacovigilância (UFARM), unidade esta integrante da nova Gerência Geral de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde Pós-Comercialização (DIAS, 2005). A principal função da UFARM é a análise das informações recebidas, e encaminhamento ao banco de dados do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS (*The Uppsala Monitoring Centre*) (EDWARDS, 2000).

A proposta inicial da UFARM envolvia a participação de Centros de Farmacovigilância Regionais, já implantados ou em implantação, Hospitais Sentinelas e Médicos Sentinelas. A UFARM optou por iniciar a construção do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV) com a implantação de Hospitais Sentinelas que é uma rede nacional constituída por cem grandes hospitais, motivada para a notificação de efeitos adversos advindos do uso de produtos de saúde, com vistas para obter a informação para a regularização do mercado (ARRAIS, 2002).

Entre 2001 e 2003, a UFARM recebeu 3.540 solicitações por e-mail de informações sobre medicamentos e os temas mais destacados foram: legislação, reação adversa a medicamento (RAM) ou queixa técnica e restrição ou proibição de medicamentos (LACERDA *et al.,* 2004). Em 2003, 60% das notificações recebidas pela UFARM foram dos hospitais sentinelas (ANVISA), de um total de 1.983 notificações (Souza *et al.,* 2004b) e, até agosto de 2004, o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) acumulou 4.876 notificações (SOUZA *et al.,*2004a).

Em 2006, através da RDC nº 40 e da Portaria nº 96, de 08 de março de 2006 a ANVISA instituiu e designou os membros do Comitê Assessor do Programa Farmácias Notificadoras.

A ANVISA, ao lançar o projeto Farmácias Notificadoras, pretende ampliar as fontes de notificação de casos suspeitos de efeitos adversos a medicamentos e de queixas técnicas de medicamentos, em parceria com o Centro de Vigilância Sanitária e o Conselho Regional de Farmácia de cada estado, estimulando o desenvolvimento de ações de saúde em farmácias e drogarias.

A nova proposta é que a farmácia, pública ou particular, deixe de ser estabelecimento meramente comercial e agregue o valor de utilidade pública. O farmacêutico, ante as queixas dos consumidores, deve notificar, ao CNMM, problemas relacionados a medicamentos. Com essa nova postura, a farmácia, e consequentemente o farmacêutico, torna-se elo entre a população e o Governo (ANVISA, 2016).

*2.4.1 Farmacovigilância em Oncologia*

Os agentes antineoplásicos, apesar de bem estudados e extremamente benéficos no tratamento do câncer, são utilizados com cautela, devido à sua alta toxicidade e janela terapêutica estreita (GANDHI *et al.*, 2005).

KAY AND DOOLEY (2004) demostraram uma alta frequência de reações adversas em pacientes oncológicos hospitalizados, sendo que constipação, náusea e vômito, fadiga, alopecia, sonolência, mielossupressão, anorexia, reações dermatológicas, mucosite e diarreia foram as dez mais comuns. Ainda, MIRANDA *et al.* (2011) estudaram reações adversas como causa de hospitalização de pacientes com câncer, verificando que 13,1% das admissões estavam relacionadas à toxicidade, principalmente à neutropenia febril após quimioterapia sistêmica.

Uma terapêutica farmacológica pediátrica é, geralmente, baseada na extrapolação de dados conseguidos em estudos realizados em adultos e que foram devidamente aprovados para a aquisição do registro do medicamento. No entanto, isso pode comprometer a segurança e os resultados dos tratamentos em pediatria. Devido aos parâmetros fisiológicos e farmacocinéticos peculiares, crianças tornam-se mais susceptíveis aos efeitos tóxicos da terapia farmacológica. Uma RAM é mais fácil de ocorrer em pacientes que utilizam vários medicamentos, e também está relacionada ao uso de medicamentos não licenciados para uso pediátrico e o uso diferente das especificações de registro (*off label*). As RAMs prolongam a internação/permanência de pacientes pediátricos em hospitais (SANTOS, COELHO, 2004; DOS SANTOS *et al.,* 2009).

A imaturidade fisiológica, especialmente no primeiro ano de vida, o uso de polifarmácia, o tempo de internação hospitalar, o uso de fármacos sem aprovação ou estudos clínicos com evidências clínicas deficientes, sendo prescritos fora das indicações aprovadas, entre outros, são fatores de risco que predispõem o desencadeamento de RAM em crianças (JONVILLE-BÉRA *et al,* 2002; SANTOS e COELHO, 2004; FATTAHI *et al,* 2005; DELL’AERA *et al,* 2007; OMS, 2007).

É evidente a importância do esclarecimento ao paciente das RAMs por parte dos farmacêuticos e a necessidade crescente da farmacovigilância por parte da equipe de farmacêuticos clínicos e hospitalares, cuja demanda está crescendo a cada dia, não só a nível hospitalar quanto na atenção básica à saúde. Os farmacêuticos clínicos devem estar preparados para as notificações das RAMs, daí a importância cada vez maior destes profissionais serem inseridos no contexto da oncovigilância, pois a detecção de RAMs e seu diagnóstico diferencial dependem da presença e do grau de atenção do profissional farmacêutico para o problema.

Estudos de farmacovigilância são imprescindíveis em oncologia, visto que os pacientes com câncer são um dos grupos com maior risco de desenvolvimento de problemas relacionados a medicamentos (PRMs) (LIEKWEG, WESTFELD AND JAEHDE, 2004; CAVACO *et al.,* 2012).

Pode-se dizer que os objetivos específicos da farmacovigilância são a melhora do cuidado e a segurança do paciente, melhora da saúde pública e contribuição na avaliação risco-benefício em relação ao uso de medicamentos. Muitos subsistemas de monitorização de medicamentos derivados da farmacovigilância foram desenvolvidos, por exemplo, a oncovigilância, que monitora o aparecimento de reações adversas aos antineoplásicos citotóxicos (DIAS, 2008). Tais reações adversas podem ser assistidas pela equipe multidisciplinar (VISACRI *et al*., 2014).

As reações adversas representam um grupo particular dentre os PRMs, e são tão comuns e previsíveis em oncologia, que passaram a ser vistas como componente inevitável do tratamento (LAU, KAY AND DOOLEY, 2004). Segundo a OMS, reação adversa consiste em qualquer evento nocivo e não intencional ocorrido na vigência do uso de medicamento, em doses normalmente usadas em humanos, com finalidade profilática, diagnóstica ou terapêutica de doenças ou para a modificação de funções fisiológicas (WHO, 1972; MIRANDA *et al.,* 2011).

Segundo Edwards e Aronson (2000), essa definição é incompleta visto que não contempla os erros de medicação como fonte de efeitos adversos, e excluem reações devido a contaminantes, e aos excipientes dito “inertes” que compõem os medicamentos e que são passíveis de provocar diversos efeitos adversos (AAP, 1997; DA SILVA *et al.,* 2008).

Os termos "reação adversa" e "efeito adverso" são intercambiáveis. Entretanto, efeito adverso é um termo preferível a outros termos como efeito colateral ou efeito tóxico. Um efeito tóxico é aquele que ocorre como um exagero do efeito terapêutico desejado, e que não é comum em doses normais. Por exemplo, uma dor de cabeça devido a um antagonista do cálcio é um efeito tóxico, que ocorre pelo mesmo mecanismo que o efeito terapêutico (vasodilatação). Está sempre relacionado à dose (EDWARDS AND ARONSON, 2000).

Efeito colateral indesejável ocorre através de outro mecanismo (diferente do mecanismo de ação) e pode estar ou não relacionado com a dose. Por exemplo, o efeito anticolinérgico dose-dependente de um antidepressivo tricíclico é um efeito colateral, uma vez que esta ação não está associada com o efeito terapêutico; da mesma forma, a anafilaxia não dose-dependente associada à penicilina é um efeito colateral (STEPHENS, 1998).

No entanto, os termos, reação adversa, efeito adverso e efeito tóxico devem ser diferenciados de "evento adverso". Um efeito adverso é um resultado adverso que pode ser atribuído a ação de um fármaco; um evento adverso é um resultado adverso que ocorre quando um paciente está tomando uma droga, mas não é necessariamente atribuível à droga. Esta distinção é importante, por exemplo, em ensaios clínicos, em que nem todos os eventos são necessariamente relacionados com a droga (EDWARDS AND ARONSON, 2000). Ao descrever os resultados adversos como eventos ao invés de efeitos (relacionados a droga), os investigadores reconhecem que nem sempre é possível atribuir causalidade.

As estratégias de maior utilização para estudar e conhecer reações adversas a medicamentos consistem em: a) Relato de caso (Notificação espontânea de reações adversas e publicações); b) Série de casos (Publicações em boletins e revistas); c) Estudos de coorte; d) Estudos de casos e controles; e)Ensaios clínicos controlados e f) Notificação espontânea.

O sistema mais usado internacionalmente para detecção e quantificação de reações adversas é a notificação espontânea de casos clínicos de suspeita de reações adversas a medicamentos. (VALSECIA, 2000). A notificação deve ser feita pelo prescritor. As informações são obtidas por meio de notificações recebidas dos centros nacionais. Os formulários de notificações são praticamente iguais em todos os países. O que varia geralmente de um para outro é o tipo de reação notificada e os profissionais que notificam. Nestes formulários são registrados sexo, idade, descrição da reação adversa, informações sobre os medicamentos administrados (com menção de suas doses e posologia de administração, assim como data de início e final da administração e indicação do seu motivo) e outros dados sobre reexposição e desenvolvimento das complicações (MENON, *et al.,* 2005).

A terminologia internacional atualmente aceita para relatar reações adversas a medicamentos é a Terminologia para Reações Adversas da OMS (WHO’s *Adverse Reaction Terminology* – WHO-ART). Esta terminologia é hierárquica, e liga classes de órgãos e sistemas a três tipos de termos: termos de "alto nível" de significado amplo, termos "preferidos" que são mais específicos e relacionados às patologias e sintomas, e, finalmente, termos alternativos "incluídos" usados mais frequentemente, e sinônimos verdadeiros (WHO, 1992).

Intenciona-se usar esta terminologia juntamente com a terminologia geral das doenças, da Classificação Internacional de Doenças (CID – *International* *Classification of Diseases*). O trabalho vem sendo realizado para conectar essas classificações, para que o WHO-ART venha a se tornar um subconjunto da CID.

Publicações recentes têm dado graduações de gravidade para tipos de reação específicas, especialmente no caso dos eventos adversos em oncologia (por exemplo, os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos – CTCAE, também chamados de Critérios de Toxicidade Comum) (EDWARDS E ARONSON, 2000). O CTCAE é publicado pelo Instituto Nacional do Câncer dos EUA, e descreve a gravidade da toxicidade de orgãos para pacientes recebendo terapia anticâncer. A toxicidade classificada como Leve (grau 1), Moderada (Grau 2), Grave (grau 3), ou com Risco de vida (Grau 4), com parâmetros específicos de acordo com o sistema do órgão envolvido e Morte (Grau 5), que é usado para alguns dos critérios para denotar uma fatalidade (CTCAE, 2010). Embora estes critérios possam ser úteis em alguns casos, tais graduações não tem aceitação internacional, visto que nem sempre é possivel atribuir causalidade ao evento adverso (EDWARDS E ARONSON, 2000).

O farmacêutico em oncologia tem um papel amplo e essencial. Ele pode exercer uma grande variedade de funções, desde atividades administrativas até clínicas, sendo indispensável para a qualidade do processo farmacoterapêutico. A administração segura de medicamentos é muito relevante na oncologia, devido à alta toxicidade dos antineoplásicos e de sua estreita janela terapêutica. Além disso, os regimes quimioterápicos são complexos envolvendo muitos medicamentos em doses variadas, dependendo da neoplasia a ser tratada e das particularidades de cada indivíduo, como superfície corpórea.

MCBRIDE, W. G. Thalidomide and congenital abnormalities. Letter to the editor. **The Lancet**. 1961. 2, 1358.

WOOLF, A. D. The Haitian diethylene glycol poisoning tragedy: a dark wood revisited. **The Journal of the American Medical Association**. 1998. 279, 1215–1216.

U.S. Food and Drug Administration (1981). Sulfanilamide Disaster**.** FDA Consumer magazine. June 1981 Issue, Page Last Updated: 07 Oct. 2010. **Taste of raspberries, taste of death. The 1937 elixir sulfanilamide incident.** Disponível em: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SulfanilamideDisaster/default.htm>> Acesso em: 19 jan. 2016.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Safety monitoring of medicinal products. The importance of pharmacovigilance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2002.

BALDO, P.; PAOLI, P. Pharmacovigilance in oncology: evaluation of current practice and future perspectives. **Journal of Evaluation in Clinical Practice.** 2014, v.20, p. 559–569.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. A importância da Farmacovigilância. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.

UMC. The Uppsala Monitoring Centre. The Uppsala Monitoring Centre & WHO Collaboriting Centre for International Drug Monitoring. 2005. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98078&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322>> Acesso em: 19 jan. 2016.

UMC. The Uppsala Monitoring Centre. Annual Report, 2015. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/graphics/32666.pdf>> Acesso em 19 jan. 2016.

WHO. World Health Organization. 2016. Medicines. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/>> Acesso em 19 jan. 2016

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. Termo de referência para reunião do grupo de trabalho: Interface entre Atenção Farmacêutica e Farmacovigilância. Brasília: OPAS, 2002.

DIAS, M.F; SOUZA, N. R.; Bittencourt, M. O.; Nogueira, M. S. Fontes de notificação em farmacovigilância. **Revista Fármacos e Medicamentos**. 2005. São Paulo, v. 34, nº 6, P. 12–20.

ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância: até que enfim no Brasil! **Saúde em Debate**. Londrina, 1996. no. 49/50, p. 80-82.

COÊLHO, H. L.; ARRAIS, P. S. D.; GOMES, A. P. Sistema de Farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 1999. 15(3):631-640.

EDWARDS, I.R. Pharmacovigilance – beyond 2000. Reactions, v. 1, n. 783, p. 3-5, 2000.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Projeto Farmácias Notificadoras, 2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Farmacovigilancia/Assunto+de+Interesse/Farmacias+Notificadoras/01+Projeto+Farmacias+Notificadoras>> Acesso em: 19 jan. 2016.

ARRAIS, P.S.D. O uso irracional de medicamentos e a Farmacovigilância no Brasil. **Cad.** **Saúde Pública.** Rio de Janeiro no. 18, p. 1478-1479, 2002.

GANDHI, T.K.; BARTEL, S.B.; SHULMAN, L.N; VERRIER, D.; BURDICK, E.; CLEARY, A.; ROTHSCHIDL, J.M.; LEAPE, L.L.; BATES, D.W. Medication safety in ambulatory chemotherapy setting. **Cancer**, v.104, n.11, p.2477-2483, 2005.

DIAS MF. Introdução à Farmacovigilância. In: STORPIRTIS S, MORI ALPM, YOCHIY A, RIBERO E, PORTA, V. Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2008. p.46.

VISACRI *et al*., 2014.

LIEKWEG A, WESTFELD M, JAEHDE U. From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care. **Support Care Cancer.** 2004 Feb;12(2):73-9.

CAVACO P, DIAS S, ORNELAS S, RIBEIRO N, FALCÃO F. Pharmacotherapeutic follow-up in oncology. **Eur J Hosp Pharm**. 2012; 19:225.

LAU PM, KAY S, DOOLEY M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you?. **Support Care Cancer**. 2004; 12(9):626-633.

WHO. World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centres. *Tech Rep Ser WHO* 1972, no 498.

MIRANDA V, FEDE A, NOBUO M, AYRES V, GIGLIO A, MIRANDA M, *et al.* Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. **J Pain Symptom Manage**. 2011; 42(3):342-53.

VALSECIA, M. Report On The Pharmacovigilance Programe For The Northeast Of Argentina. **Uppsala Reports**. Issue 7. Sep. 2000.

MENON, S. Z., *et al*. Reações Adversas a Medicamentos (RAM´s). **Saúde em Revista**., Piracicaba, 7(16): 71-79, 2005.

AAP. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON DRUGS (AAP). “Inactive” ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). Pediatrics, v.99, n.2, p.268-278, 1997

DA SILVA, A. V. A.; FONSECA, S. G. C.; ARRAIS, P. S. D.; FRANCELINO, E. V. Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** São Paulo, July/Sept. 2008, v.44, no.3.

STEPHENS MDB. Definitions and classifications of adverse reaction terms. In: STEPHENS MDB, TALBOT JCC, ROUTLEDGE PA, eds. The detection of new adverse reactions, 4th edn. London: Macmillan Reference, 1998: 32–44.

WHO. World Health Organization. International monitoring of adverse reactions to drugs: Adverse Reaction Terminology. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden, 1992.

LACERDA et al., 2004

SOUZA et al., 2004b

SOUZA *et al.,*2004a

**Classificação das reações adversas**

RAWLINS MD, THOMPSON JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In; DAVIES DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press, 1977: 10.

RAWLINS MD, THOMPSON JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: DAVIES DM, ed. Textbook of adverse drug reactions, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 1981: 11.

GRAHAME-SMITH DG, ARONSON JK. Adverse drug reactions. In: The Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy. Oxford: Oxford University Press, 1984: 132–57.

ROYER RJ. Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.**1997; **6** (Suppl 3): S43–50.

HARTIGAN-GO KY, WONG JQ. Inclusion of therapeutic failures as adverse drug reactions. In: Aronson JK, ed. Side effects of drugs, annual 23. **Side Effects of Drugs Annual.** A worldwide yearly survey of new data and trends in adverse drug reactions. Amsterdam: Elsevier Volume 23, Pages 1-592, 2000.

CTCAE. 2010. Common Terminology Criteria for Adverse Events, v 4.0, Published: May 28, 2009 (updated v 4.03: June 14, 2010). National Cancer Institute, Institutes of Health, NIH, Publication No. 09-5410.