



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

**GUILHERME ALEXANDRE VIEIRA SILVA**

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS NO SETOR DE  
ONCOPEDIATRIA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

**CUITÉ – PB**

**2016**

**GUILHERME ALEXANDRE VIEIRA SILVA**

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS NO SETOR DE  
ONCOPEDIATRIA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Farmácia da UFCG/CES como critério para obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Me. Yonara Monique da C. Oliveira

**CUITÉ – PB**

**2016**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

S586i Silva, Guilherme Alexandre Vieira.

Interações medicamentosas potenciais no setor de oncopediatria em um Hospital Universitário. / Guilherme Alexandre Vieira Silva. – Cuité: CES, 2016.

45 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2016.

Orientadora: Yonara Monique da Costa Oliveira.

1. Interações medicamentosas. 2. Oncologia. 3. Uso racional de medicamentos. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 615.4

**GUILHERME ALEXANDRE VIEIRA SILVA**

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS NO SETOR DE  
ONCOPEDIATRIA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Farmácia da UFCG/CES como critério para obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Me. Yonara Monique da C. Oliveira

Aprovado em: 28/09/2016

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Me. Yonara Monique da Costa Oliveira

Orientadora – UFCG

---

Prof.<sup>a</sup> Me. Andrezza Duarte Farias

Examinador 1 – UFCG

---

Prof.<sup>a</sup> Me. Maria da Glória Batista de Azevedo

Examinador 2 – UFCG

*Dedico inteiramente esse trabalho a pessoa que mais amo nessa vida, a minha mãe, Marta Vieira. Por todo o apoio e dedicação durante todos esses anos. Meus sonhos serão sempre os seus, e os seus serão sempre os meus.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que diante de todas as dificuldades que enfrentei durante esses cinco anos consegui ter força o bastante pra continuar firme e confiante.

A minha amada mãe, Marta Vieira, que sempre esteve ao meu lado me apoiando em todas as decisões. Sem sombras de dúvidas, ela foi o pilar pra que essa conquista se concretizasse. À meu pai, que mesmo tendo um maneira difícil de encarar os problemas da vida, se dedicou no que fosse possível pra que eu chegasse a Cuité e realizasse o sonho que tanto almejo. Minha querida avó Maria Vieira, que todos os dias se preocupava por estar longe e me ajudava no que fosse preciso, à ela toda gratidão e amor existente no mundo, e ao meu avô Luiz Vieira pelo homem de fibra que sempre foi, e por todo o exemplo dado em vida (*In memoriam*). A minha GRANDE FAMÍLIA, que estava sempre presente em todos os momentos da minha vida, em especial agradeço as minhas tias Silvana Vieira, Rejane Vieira, Célia Vieira e Cecília Vieira por sempre enviarem boas energias e tentarem ao máximo amparar os obstáculos que surgiam.

Meus tios, Raimundo Vieira, Bonfim Vieira, Luismar Vieira, Rangel Vieira e André Vieira, por todo o esforço e torcida nos últimos anos. As minhas grandes e excepcionais primas que tenho um carinho imenso, Mara Gabriella, Marília Vieira, Alinne Vieira e Rafaeli Vieira.

A minha querida tia Eliane Silva, pelo carinho, e por sempre me colocar em suas orações, da minha infância a idade adulta, saiba que a senhora sempre terá um lugar especial em meu coração.

A minha tia Silvana e a minha avó Lindalva, que infelizmente não conseguiram estar presentes, mas sei que estariam felizes e comemorando. Meus anjos (*In memoriam*).

Aos meus tios Gilvan e Andrea, e primos Gustavo e João Victor, pelo cuidado durante o período que passei em sua casa, pela preocupação e torcida, do fundo do coração, meu muito obrigado, favores como esses que ficarão em minha memória para sempre.

Nunca duvidem do amor, respeito e gratidão que tenho por todos vocês, serão sempre a minha base dentre tudo que me possa acontecer. O que posso dizer é que sempre estarei presente no momento que mais sentirem necessidade.

Agradeço aos meus amigos de infância, Lucas Ferreira, Lorena de Mendonça, Matheus Peixoto, Andressa Vidal, Rhadassa Feitosa. Em especial a pessoa que ouviu todas as minhas tristezas e alegrias durante esses cinco anos de graduação, Rafaelly Nunes, saiba que sempre

estarei ao seu lado, como você também esteve do meu, as felicidades de uma vida inteira nos espera.

Agradeço ao universo por ter conhecido grandes pessoas na Paraíba, dentre elas, Kayo, Yngrad, Edlla, Aniely e também a Laura Freitas, que tem um coração de ouro e não hesitavam em ajudar no que realmente fosse preciso, meu muito obrigado a todos. Em específico, queria dizer tudo que essa pessoa pôde fazer por mim, mas palavras se tornariam poucas, meu muito obrigado a Brennda Rachel, que nos momentos em que me sentia o mais fraco e sem esperanças, você sempre me amparava e torcia para que tudo desse certo, como sempre digo, nossa amizade vem de outras vidas.

Aos meus grandes amigos paraibanos, Gustavo Nunes e Kaltz Victor. Em especial a Michel, Valmir e Jesyka pelas noites de risos, preocupações e saudades de casa, obrigado por compartilharem desses momentos únicos comigo, esse estado brasileiro sempre me mostrou que existem pessoas gentis e de corações enormes. Sentirei saudades, desde já.

A minha orientadora Yonara Oliveira, por todo o conhecimento compartilhado e paciência para que o trabalho se tornasse excelente diante de todos. À Adriana Amorim e Marygelle Maia pelos profissionais fabulosos que são e pela assistência para que esse trabalho se realizasse.

Aos professores do Centro de Educação e Saúde, em reconhecimento a Juliana Alencar Falcão pela ajuda prestada no início de tudo, por mostrar o caminho que eu seguiria, meu muito obrigado.

## RESUMO

Diante de todos os progressos no tratamento das neoplasias malignas, a segunda causa de mortes entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos no Brasil é devido ao câncer. O câncer infanto-juvenil é bem diferente dos que acometem os adultos, pois tem melhor resposta à quimioterapia, mas em compensação apresentam diferentes locais de origem histológica, comportamentos clínicos e locais primários. Pacientes com câncer, geralmente são polimedicados, sendo a ocorrência de interações medicamentosas comum nesta população. Diante disso, o trabalho teve como objetivo realizar o estudo das interações medicamentosas potenciais no setor de Oncopediatria do Hospital Universitário Alcides Carneiro em Campina Grande- PB, sendo um estudo transversal e retrospectivo, cuja fonte de dados foi a prescrição medicamentosa. Sua população foi composta por todos os pacientes internados no setor, no período de Janeiro a Junho de 2016. Os medicamentos prescritos foram avaliados quanto à possibilidade de interação medicamentosa utilizando o banco de dados Micromedex Solutions®. Durante o período de estudo, foram avaliados 75 tratamentos, correspondendo a 22 pacientes. Entre os pacientes, permaneceu majoritariamente o sexo masculino, com uma faixa etária predominante de 1 a 5 anos. Quanto aos diagnósticos das neoplasias, as hematológicas foram majoritárias; nas causas centrais para a justificativa de internação destacou-se a quimioterapia de administração contínua. Dos medicamentos analisados durante os 6 meses de estudo, constatou-se a presença de 208 interações medicamentosas potenciais, sendo 133 entre antineoplásicos/antineoplásicos e antineoplásicos/adjuvantes classificadas entre maiores e moderadas em sua maioria. O presente estudo mostrou que a prescrição de medicamentos na área de oncologia requer uma avaliação criteriosa do prescritor, o tratamento combinado de vários medicamentos, podem gerar riscos que comprometem o quadro geral do paciente. Assim, reforça-se a necessidade da interação multiprofissional, e incita-se a necessidade de implantação da farmácia clínica nos hospitais, que facilitaria mais estudos de utilização de medicamentos, otimizando o serviço e traçando novas estratégias de tratamento.

**Palavras-chave:** Uso Racional de Medicamentos, Oncologia, Pediatria, Interações Medicamentosas.

## ABSTRACT

In the face of all the progress, the second cause of death among children and adolescents 1-19 years in Brazil is because of to cancer. The child cancer is quite different from that affect adults as it has better response to chemotherapy, but in return have different places of histological origin, clinical behavior and primary sites. Cancer patients are usually polymedicated, and the occurrence of common drug interactions in this population. Thus, the study aimed to carry out the study of potential drug interactions in the Oncopediatrics sector of University Hospital Alcides Carneiro in Campina Grande-PB, being a cross-sectional retrospective study, whose data source was a prescription drug. Its population consisted of all patients admitted to the sector in the period from January to June 2016. The prescription drugs were evaluated for the possibility of drug interactions with the aid of Micromedex Solutions® database. During the study period, they were evaluated 75 treatments, corresponding to 22 patients. Among the patients, remained majority males, with a predominant age group 1-5 years. As for the diagnosis of cancer, hematologic were majority; the central causes for the justification of hospitalization said to chemotherapy continuous administration. Of the drugs analyzed during the 6-month study, there was the presence of 208 potential drug interactions, and 133 between antineoplastic/antineoplastic and antineoplastic/ adjuvants ranked among the largest and moderate mostly. This study showed that the prescription medicines in oncology requires a careful evaluation of the prescriber, the combined treatment of various drugs, can create risks that compromise the overall picture of the patient. Thus, it reinforces the need for multidisciplinary interaction, and urges the need for implementation of clinical pharmacy in hospitals, which would facilitate further study of drug use, optimizing service and plotting new treatment strategies.

**Key Words:** Oncology, Pediatrics, Drug Interactions, Rational Use of Drugs.

## LISTA DE FIGURAS

- Tabela 1** - Características sócio demográficas e clínicas de crianças e adolescentes da Oncopediatria do HUAC, entre janeiro a junho de 2016 25
- Tabela 2** – Frequência dos medicamentos utilizados pelas crianças e adolescentes no período de seis meses e classificadas de acordo com o código ATC 27
- Tabela 3** - Frequência de potenciais interações medicamentos analisadas e sua relevância clínica de acordo com a base de dados Micromedex 28

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADM- Administração

ATC – AnatomicalTherapeuticChemicalCode

AT2 – Receptor de Angiotensina II tipo 2

ATP – Adenosina Trifosfato

BCR-ABL – Oncoproteína

CYP3A4 – Citocromo isoenzima 3A4

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

DP – Desvio Padrão

EUM - Estudos de Utilização de Medicamentos

HUAC - Hospital Universitário Alcides Carneiro

INCA – Instituto Nacional do Câncer

IM - Interações Medicamentosas

IECA - Inibidores Da Enzima Conversora De Angiotensina

ICC - Insuficiência Cardíaca Congestiva

ICCC – Classificação Internacional do Câncer da Criança

LLA - Leucemia Linfocítica Aguda

LLA Ph+ - Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossomo Philadelphia Positivo

LMC - Leucemia Mielóide Crônica

OPPA – Vincristina, Doxorrubicina, Procarbazida e Predisona

OMS - Organização Mundial da Saúde

RNAr – Ácido Ribonucléico Ribossômico

RNAm – Ácido Ribonucléico Mensageiro

RAM – Reações Adversas a Medicamentos

TMP – Monofosfato de Timidina

TPMT - Tiopurina s-metiltransferase

TGNs - Nucleótidos Tioguanina Citotóxicos

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Medicamentos em pediatria</b> .....	<b>15</b>
<b>3.2</b>	<b>Oncologia pediátrica</b> .....	<b>16</b>
3.2.1	Tratamento Farmacológico Do Câncer Infantil .....	17
3.2.2	Interações Medicamentosas em Oncologia .....	20
<b>3.3</b>	<b>Estudos de utilização de medicamentos em Oncopediatria</b> .....	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>23</b>
<b>4.1</b>	<b>Tipo de estudo</b> .....	<b>23</b>
<b>4.2</b>	<b>Local e período de estudo</b> .....	<b>23</b>
<b>4.3</b>	<b>Amostra</b> .....	<b>23</b>
<b>4.4</b>	<b>Coleta de dados</b> .....	<b>23</b>
<b>4.5</b>	<b>Análise de dados</b> .....	<b>24</b>
<b>4.6</b>	<b>Aspectos éticos</b> .....	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>25</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>29</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>34</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>35</b>
<b>9</b>	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>45</b>
	Apêndice A .....	45

## 1 INTRODUÇÃO

O processo de crescimento das células normais é totalmente diferente do crescimento das células cancerosas. Ao invés de morrerem, as células cancerosas permanecem crescendo incontrolavelmente, formando então um conjunto de novas células anormais. Fato é que em algum momento da vida, os organismos vivos podem retratar uma anormalidade no crescimento celular (as células se dividem rapidamente, agressivamente e incontrolavelmente, podendo se espalhar para outras regiões do corpo, processo conhecido como metástase) resultando em transtornos funcionais (INCA, 2011).

A suspeita e o diagnóstico do câncer nas crianças e adolescentes se complicam em virtude de sua apresentação clínica se dá através de sinais e sintomas que são bastante comuns a outras patologias bem frequentes, apresentando-se com sintomas gerais, como vômitos, febre, emagrecimento, sangramento, adenomegalias generalizadas, dor óssea generalizada e palidez e também através de sinais e sintomas mais específicos, como dores abdominais, alterações da visão, dores osteoarticulares e cefaléias (INCA, 2011).

Diante de todos os progressos no tratamento das neoplasias malignas, a segunda causa de mortes entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos no Brasil é devido ao câncer. Dentre os fatores relacionados a isso, estão a falta de especialistas médicos, principalmente em regiões remotas; protocolos que foram adotados no tratamento do câncer e a heterogeneidade de condutas médicas (HIRA et al., 2004). O tratamento do paciente oncológico acontece por alguns meios como: quimioterapia, radioterapia e cirurgia, sendo que este tem como propósitos reintegrar à criança na sociedade com qualidade de vida aparente e elevar índices de sobrevivência do paciente oncológico, reduzindo os efeitos tardios que provêm do tratamento (MUTTI; PAULA; SOUTO, 2010).

O câncer infanto-juvenil é bem diferente dos que acometem adultos, pois tem melhor resposta à quimioterapia, mas em compensação apresentam diferentes locais de origem histológica, comportamentos clínicos e locais primários (SIEBEL et al., 2012). Nas crianças com neoplasias, por estarem debilitadas devido ao tratamento, qualquer desvio de atenção em relação a sua farmacoterapia, pode levar a sérios problemas, entre eles o óbito.

Pacientes pediátricos não são incluídos em ensaios clínicos para desenvolvimento de novos medicamentos. Na maioria das vezes, os médicos acabam definindo o tratamento com base na sua experiência clínica, decidindo, a partir disso, sobre a posologia e formulações prescritas aos pacientes pediátricos (LIBERATO et al., 2008; DUARTE; FONSECA, 2008).

O paciente pediátrico é considerado uma população de riscos para erros de medicação, devido à necessidade da realização do cálculo de doses, os quais se têm uma média a partir da idade, superfície corporal, peso e sua condição clínica (WONG et al, 2004; GHALEB; WONG, 2006).

O farmacêutico, com suas devidas atribuições e responsabilidades desenvolvidas junto à equipe médica, em atividades de monitoramento, identificação, solução e prevenção dos problemas que estão associados a medicamentos, tem um papel fundamental para que possam prevenir eventos adversos a medicamentos, podendo para isto, utilizar informações provenientes de Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) (FERRO et al, 1998).

Diante dos fatos expostos, o estudo tem como finalidade ressaltar a importância da avaliação das prescrições dos medicamentos antineoplásicos em especial na oncologia pediátrica de um hospital referência em Campina Grande- PB, com o intuito de identificar potenciais interações medicamentosas que possam ser potencialmente graves. O propósito do trabalho será auxiliar na obtenção de uma farmacoterapia adequada e melhora da qualidade de vida do paciente pediátrico.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Realizar o estudo das interações medicamentosas potenciais no setor de Oncopediatria do Hospital Universitário Alcides Carneiro em Campina Grande- PB.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Conhecer os medicamentos utilizados no setor;
- Identificar quimioterápicos e adjuvantes em uso no tratamento do câncer;
- Identificar e classificar possíveis interações medicamentosas.

### **3 REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **3.1 Medicamentos em pediatria**

Pacientes pediátricos não são incluídos em ensaios clínicos para desenvolvimento de novos medicamentos, por motivos éticos, legais e econômicos. Portanto, antes da concessão do registro pelas autoridades, os efeitos do mesmo não serão analisados na população infantil (BONATTI, 2000; SHIRKEY, 1999). Os poucos ensaios pré-comercialização envolvendo crianças tiveram um foco na eficácia de medicamentos, e rara vez monitorava-se sua segurança (CONROY; CHOONARA; IMPICCIATORE, 2000). Por um longo período, embora com exceções, nos ensaios clínicos realizados, as crianças ficaram de fora. Somente na fase IV (pós-comercialização), passaram a ser usados em crianças, passando então a serem sujeitos de uma prática clínica não controlada (LAPORTE, 2001; CARVALHO, 2016).

Na farmacocinética e farmacodinâmica entre adultos e crianças, existe uma grande diferença que não chegou a ser totalmente conhecida de modo aprofundado, sendo maiores quanto menor for à idade (PAULA et al., 2011). Na maioria das vezes, os médicos acabam definindo o tratamento com base na sua experiência clínica, decidindo, a partir disso, sobre a posologia e formulações prescritas aos pacientes pediátricos (LIBERATO et al., 2008; DUARTE ; FONSECA, 2008).

Ocorrem modificações anatômicas e bioquímico-fisiológicas do nascimento até a idade adulta; os mecanismos de absorção, distribuição, metabolização e excreção acabam sendo influenciadas a partir disso. O estágio de desenvolvimento do indivíduo constitui uma das principais variáveis que pode comprometer a metabolização dos fármacos e, assim, seus efeitos no organismo (MAGALHÃES et al., 2013). Devido a razões como essas, crianças não poderão ser comparadas com adultos, pois reagem de uma forma diferente à farmacoterapia (SANTOS, 2009; TAVARES et al., 2013).

Em crianças, a metabolização dos fármacos pode ser comprometida devido a não maturação de órgãos, como o fígado, onde seus sistemas enzimáticos hepáticos estão em desenvolvimento (MAGALHÃES; FERRARI, DAVID, 2013). Atenta-se que por esses motivos, a eliminação dos fármacos acaba sendo mais lenta nos pacientes pediátricos, que podem apresentar uma taxa de metabolização menor (GONÇALVES, 2006).

Percebe-se que dentre todos esses riscos que crianças e adolescentes podem se submeter, a prescrição pediátrica deve ser bastante precisa e segura para que assim possa

garantir a efetividade do tratamento, sem tantos efeitos colaterais que são ocasionados pela quimioterapia. Não existe um consenso determinado para a posologia em crianças, e o cálculo de doses, se baseia no peso, superfície corporal e idade (BAERTELINK et al., 2006). Vale ressaltar que deverá ocorrer reajuste nas doses até o peso máximo de 25 a 30 kg. A razão superfície corporal/peso varia inversamente com a altura. É importante também saber que esse cálculo se aplica para crianças com peso acima de 10 kg, e algumas das regras utilizadas para calcular as doses a partir do peso e da superfície corporal são: regra de Clark, regra de Law e fórmula de Young, claro, cada uma com suas particularidades (BRASIL, 2010).

### **3.2 Oncologia pediátrica**

Atualmente se tem a convicção de que o câncer se trata de uma doença crônica, diferente do que era considerada anos atrás, como uma doença que poderia levar a morte em pouco tempo. Quando descoberto precocemente as chances de se ter um bom prognóstico são altas, o que não impede que a família fique abalada pelo seu diagnóstico (VALLE, 2016), sendo comum o aparecimento de dúvidas, durante e após o tratamento. Dentre elas se destacam: do que se trata essa doença, o que será realizado a respeito, se o tratamento será efetivo, enfim, dúvidas que surgem pelo simples fato de nunca terem vivenciado tudo isso antes (FRANÇOSO, 2001).

O câncer infanto-juvenil ocorre devido à proliferação celular descontrolada, sendo mais comuns nesta faixa etária as leucemias, tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) e os linfomas. Também podem ser observados outros tipos como neuroblastoma, tumor de Wilms, retinoblastoma, tumor germinativo, osteossarcoma e sarcomas (SOBOPE, 2015). O câncer pediátrico e seu desenvolvimento podem estar associados à predisposição constitucional (síndromes gênicas e cromossômicas), fatores ambientais (radiações, vírus e agentes químicos), e também a malformações congênitas. Os tumores em crianças variam em função do sexo, idade, diferenças étnicas e seu tipo histológico (CARIELLO, 2010).

A mais frequente neoplasia infantil, dentre todas são as leucemias, sendo responsável por aproximadamente 25% a 35% dos casos. O tipo mais comum, que acaba afetando exclusivamente crianças com idade menor de 5 anos, é a Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) (BRAGA, LATORRE, CURADO, 2002). A origem da LLA é devido a sucessivas mutações gênicas em células do sangue progenitoras da linhagem linfóide. Essas mutações impulsionam as células a se multiplicarem descontroladamente, resultando no aparecimento de linfoblastos (células leucêmicas), que se concentram em maior quantidade, suprimindo as demais células

sanguíneas (supressão da hematopoiese normal) (SAMPAIO, 2014). Geralmente, na LLA, a medula óssea e o sangue periférico serão os mais comprometidos, podendo afetar outros tecidos como, por exemplo, o SNC (CAZÉ; BUENO; SANTOS, 2010).

Em virtude de diagnósticos precoces e maior sucesso no tratamento e intervenções terapêuticas (radioterapia, quimioterapia, cirurgia, transplante de medula óssea), pode-se observar uma redução em diversos países, nos coeficientes de mortalidade por neoplasias em menores de 15 anos, em maior parte há sobrevida para casos com tumores infantis, ou seja, aumentando a porcentagem de crianças vivas após um período de tempo (LATORRE; FRANCO, 1996). Vale ressaltar que as combinações de drogas como recentes avanços no uso da medicação quimioterápica, foram bastante favoráveis para a sobrevida de crianças com neoplasias, principalmente as hematológicas (LATORRE, 2000; RIES et al., 1999).

### 3.2.1 Tratamento Farmacológico Do Câncer Infantil

O início do tratamento na maioria das vezes, dá-se pela quimioterapia com aplicações endovenosas, ou pela ressecção tumoral, podendo logo em seguida ser acompanhado com a radioterapia para melhores resultados (VALLE, 1997). A quimioterapia é o tratamento onde se utilizam medicamentos potentes e específicos, cujo objetivo é atuar em células cancerosas, buscando destruí-las e/ou controlar o seu desenvolvimento, impedindo que assim, as células continuem se multiplicando rapidamente, aliviando também os sintomas causados por esse crescimento desordenado (SABINO, 2008).

Os citostáticos em sua grande maioria exercem sua função nas células em divisão, onde os tecidos normais com uma proliferação celular maior (caso das células sanguíneas, mucosa gastrointestinal e folículos pilosos) acabam também sendo afetados. Os efeitos adversos comuns incluem: neutropenia, trombocitopenia, náuseas, vômitos, mucosite, anorexia e alopecia. Um ponto importante é a toxicidade relacionada com os medicamentos quimioterápicos, uma vez que pode ocasionar uma permanência maior da hospitalização e por uma redução da qualidade de vida (PIMENTA et al., 2007).

O DNA acaba agindo como um modelador na formação de formas específicas de RNA transportador, RNA ribossômico e RNA mensageiro e, desta maneira coordena a enzima que será sintetizada pela célula, qualquer interferência nessas enzimas, pode comprometer tanto a função quando a proliferação das células normais, quanto das neoplásicas (VIEIRA et al., 2012). A maioria dos agentes antineoplásicos interferem de algum modo nesse mecanismo da célula, portanto sua classificação é feita de acordo com sua atuação no ciclo celular em:

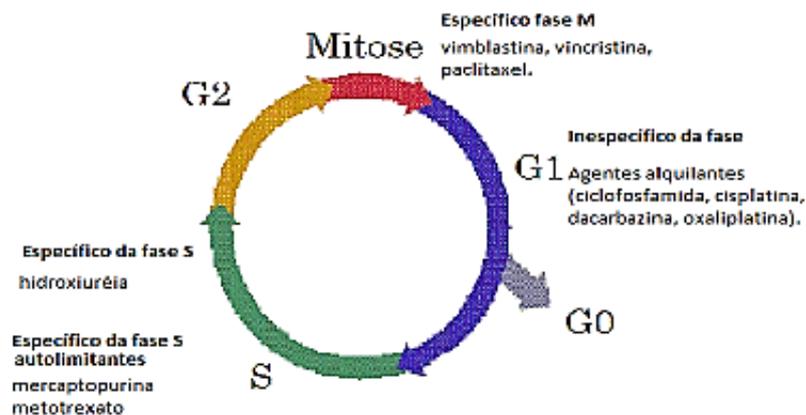
-Ciclo inespecífico: Células que estiverem ou não no ciclo proliferativo, elas vão acabar atuando, como exemplo, a mostarda nitrogenada.

-Ciclos específicos: A quimioterapia vai agir apenas na célula que estiver em seu processo de proliferação, como a ciclofosfamida.

-Fase inespecífico: Vão atuar em fases específicas do ciclo celular, como o etoposido na fase G2, o metotrexato na fase S, e a vincristina na fase M. (VIEIRA et al., 2012).

A relação de alguns antineoplásicos e sua devida atuação no ciclo celular podem ser observadas na figura 1.

Figura 1- Relação de alguns antineoplásicos e seu mecanismo de ação no ciclo celular



Fonte: Adaptado Almeida et al., 2005; Goodman et al., 2010; Ferrari, 2010.

Sabe-se que o tratamento quimioterápico requer muitos medicamentos para uma melhoria no estado do paciente pediátrico. Dentre os principais antineoplásicos utilizados estão: Inibidores de proteínas cinases, como por exemplo, o mesilato de imatinibe muito utilizado no tratamento da leucemia mielóide crônica (LMC) e leucemia linfoblástica aguda cromossomo philadelphia positivo (LLA Ph+), que atua inibindo a atividade tirosinoquinase do BCR/ABL (oncoproteína) por sua ocupação no local da quinase da proteína, que impede o acesso a adenosina trifosfato e previne a fosforilação do substrato, impossibilitando a proliferação celular dependente de BCR/ABL (BRASIL, 2014). Apoptose ou parada de crescimento em células hematopoéticas que expressam BCR/ABL é provocado pelo imatinibe (BRASIL, 2014).

Já o tratamento da leucemia mielóide aguda em crianças, traduz-se em uma terapia de indução, que se fundamenta com um esquema de antraciclinas (antibiótico citotóxico) que

tem diversos efeitos na síntese de DNA/RNA e na ação da topoisomerase II cuja sua atividade é bastante intensa em células em proliferação, citarabina (antimetabólitos) nesse caso ocorrerá o bloqueio da síntese de DNA e/ou RNA e etoposido (derivados de plantas) cuja seu modo de ação é semelhante à das antraciclinas (RANG, DALE, 2012;BRASIL, 2014).

Outro tipo de neoplasia que acomete as crianças em cerca de 10% são os linfomas, sendo que em 60% dos casos ocorrem no sexo masculino, e elas são divididas em: Doença de Hodgkin e Linfoma não - Hodgkin. Respectivamente, entre os esquemas quimioterápicos utilizados estão o OPPA (vincristina, doxorrubicina, procarbazida e prednisona) e blocos de quimioterapia como ciclofosfamida, prednisona, vincristina e metotrexato em doses e intervalos variados, de acordo com o estadiamento do paciente (MURAHOVSKI, 2006).

Neuroblastoma é caracterizado como um tumor maligno que acomete células primitivas da cristal neural. O seu esquema de quimioterapia vai depender da gravidade da doença, sendo que as drogas com maior efetividade são: ciclofosfamida, doxorrubicina, cisplatina, ifosfamida, carboplatina, adramicina e etoposido (MURAHOVSKI, 2006).

O mais comum dos tumores ósseos pediátricos, são os osteossarcomas, e os seus agentes quimioterápicos mais ativos são: metotrexato em doses altas, a cisplatina, a doxorrubicina e a ifosfamida (POLLOCK, 2006).

O sarcoma de partes moles, conhecido como a rhabdomyosarcoma é um dos mais comuns na infância, a sua terapia é multimodal e estruturada de acordo com o estadiamento, a histologia e a localização do tumor. Os antineoplásicos ativos são a vincristina, actinomicina-D, doxorrubicina, ciclofosfamida, ifosfamida, etoposido, topotecan e o irinotecan (POLLOCK, 2006).

No caso do tumor de Wilms, que fica localizado na região retroperitoneal, a quimioterapia poderá curar o paciente mesmo em casos de metástases. Para uma histologia favorável o tratamento se baseia em vincristina, adriamicina e actinomicina- D e nos casos de histologia desfavorável: ciclofosfamida, carboplatina, vepesida e adriamicina (MURAHOVSKI, 2006).

A quimioterapia geralmente é acompanhada por alguns efeitos indesejáveis como náuseas e vômitos, e o tratamento para os mesmos baseia-se na utilização de medicamentos antieméticos em conjunto com a quimioterapia, o que pode trazer melhora em cerca de 25 a 50% dos pacientes (SANGER, ANDREWS, 2006). Nas 24 horas que antecedem a aplicação dos antineoplásicos, podem ser administrados antieméticos ocorrendo em intervalos programados e/ou imediatamente antes, em alguns casos, se realmente for preciso, os mesmos poderão ser administrados em combinações ou isoladamente (BONASSA, 2005).

Dependendo de cada paciente e da sua resposta ao tratamento quimioterápico, podem ocorrer interações rotineiras, sendo a neutropenia um dos motivos principais de reinternações, após se realizar a quimioterapia (SIEBEL; MARCHIORO; BUENO, 2012). Ocorre uma redução dos neutrófilos circulantes, ocasionando assim em quadros de febre, infecções fúngicas e/ou bacterianas, sendo sintomas de alguma complicação que deve ser levada em conta, por produzir morbidade e mortalidade relevantes (SANTOLAYA, 2010).

Diante dos sintomas expostos, é necessário a implementação de um tratamento antimicrobiano empírico que assim deverá englobar as colônias bactérias aeróbias gram-negativas e os cocos gram-positivos, além da realização de culturas bacteriológicas recorrentes. Assim, isolando o agente causador da infecção, segue-se para uma antibioticoterapia, ou seja, administração de antibióticos seletivos para aquele microrganismo (FREIRE, 2014; PALUMBO et al., 2012; KOURANOS et al, 2011).

Dessa forma, o tratamento antineoplásico requer o uso de muitos medicamentos, a depender da neoplasia, da reação do paciente e da vulnerabilidade imunológica, sendo portanto, considerados pacientes polimedicados. A polimedicação ocorre quando administra-se concomitantemente 5 ou mais medicamentos, dentre eles os que estão em maior risco são idosos e crianças, especialmente àqueles em tratamento oncológico. É possível realizar a politerapia quando o efeito terapêutico obtido seja sinérgico, ou seja, a eficácia do tratamento será vantajosa, ou para uma terapêutica de várias doenças coexistentes, entretanto, essas combinações medicamentosas podem resultar tanto em interações indesejadas, provocando alguns problemas, levando à reações adversas e a um tratamento falho (MOURA; RIBEIRO; MAGALHÃES, 2007).

### 3.2.2 Interações Medicamentosas em Oncologia

Quando o efeito de um determinado medicamento é modificado pela presença de outro, geralmente aumenta a eficácia terapêutica, mas também pode diminuí-la ou até mesmo gerar uma toxicidade, chamando-se então de interação medicamentosa. Elas podem ocorrer tanto entre medicamentos, medicamentos e tabaco, medicamentos e alimentos e entre medicamentos e bebidas alcoólicas (SANTOS; TORRIANI; BARROS, 2013).

Interações medicamentosas ocorrem comumente em pacientes com câncer; como muitos deles recebem múltiplos medicamentos para tratar suas condições e comorbidades

associadas com tratamentos anticancerígenos e síndromes relacionadas ao câncer. Foi visto que o tratamento torna-se ineficaz em induzir uma resposta completa ou parcial, quando se é utilizado drogas isoladamente (monoquimioterapia) em vários tumores, tornando seu uso limitado. A poliquimioterapia por outro lado, tem sua eficácia comprovada e tem como propósito alvo populações celulares em fases do seu ciclo celular diferentes, sendo sua ação sinérgica utilizada, tentando reduzir a resistência às drogas, promovendo uma resposta por dose que for administrada (INCA, 2016).

Vale salientar que uma prescrição com vários medicamentos, dispõe um menor risco de morte e maior conforto ao paciente, que são essenciais e que poderão ser adotados de modo simultâneo em algum segundo do tratamento, condição essa que aumenta potencialmente o risco de interações medicamentosas (RIBEIRO et al., 2002). Já foi visto que tanto na farmacocinética e farmacodinâmica em crianças existem certas particularidades que vão se passando por um processo de transformação ao decorrer de seu crescimento, tornando-as expostas a tais perigos (KIMLAND; ODLIND, 2012).

Com o grande número de medicamentos oncológicos atualmente, médicos de outras áreas dificilmente estão familiarizados com a maioria dos efeitos colaterais que esses medicamentos empregados podem ocasionar, por isso, é de extrema importância a reciprocidade de informações entre os profissionais que cuidam do paciente oncológico (GAUI, 2016).

### **3.3 Estudos de utilização de medicamentos em Oncopediatria**

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu o Estudo de Utilização de Medicamentos como "a comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial sobre as consequências médicas, sociais e econômicas resultantes" (WHO, 1977).

Percebe-se que com a prática de avaliar as prescrições, tanto efeitos indesejáveis que podem aparecer devido a interações medicamentosas e problemas com o próprio medicamento podem diminuir, com resultados positivos para uma melhor terapia. A principal fonte para se obter informações diretas sobre o consumo de medicamentos é a partir da análise das prescrições médicas (BITTENCOURT; CRUZ; CASTILHO, 2004; PEREIRA et al., 2011).

De acordo com Castro et al. (2000) os medicamentos que antigamente eram bem reconhecidos, mas nunca realmente abordados, como a sua segurança, começaram a merecer

mais atenção. Com o hábito do seu uso, surgiram então casos de morbi-mortalidade. No ano de 1937 ocorreu o desastre com a morte de dezenas de crianças pelo uso do xarope de sulfanilamida, quando a substância implicada foi o etilenoglicol, utilizado como um excipiente do produto. Por ter sido considerado uma descoberta terapêutica promissora (poder administrar sulfa através de formulação pediátrica era um grande avanço), e com uma segurança insatisfatória aos quais estava a indústria, proporcionou o lançamento imediato deste produto no mercado, sem que fossem submetidos a seus normais testes de toxicidade. Ficou marcada na história a morte dessas crianças que ajudou a formular novas ações regulamentadoras que, infelizmente, não foram capazes de evitar novos acontecimentos catastróficos.

Os EUM podem acabar prevenindo esses eventos, através da realização de atividades como: monitoramento, identificação, solução e prevenção dos problemas relacionados a medicamentos que são de responsabilidade do farmacêutico devem ser desenvolvidos junto às equipes médicas (FERRO et al., 1998). De acordo com estudos, o farmacêutico atuando na pediatria tem promovido a racionalização das prescrições, resultando em menores erros de medicação e ocorrência de eventos adversos, bem como aumentando a adesão ao tratamento. Recursos como esses acabam tendo um impacto positivo no setor financeiro e investimentos na área da saúde, conseqüentemente, contribuindo de forma benéfica para o tratamento (SILVA et al., 2011).

No caso de pacientes pediátricos, a presença de um ou mais interações medicamentosas (IM) em sua prescrição pode oferecer maior risco devido à probabilidade da ocorrência de RAM (NOVAES; GOMES, 2006). Diante dos fatos expostos, confirma-se que a população de pacientes pediátricos, encontra-se em importância clínica relevante devido ao grande potencial de reações adversas a medicamentos (RAM), conseqüentemente ocasionado pela não maturação total dos processos metabólicos (LISBOA et al., 2000).

Como pode-se observar, o paciente pediátrico oncológico pode encontrar-se bastante debilitado devido ao tratamento severo, a que é submetido, e ao número elevado de medicamentos utilizados, incluindo sessões de quimioterapia e radioterapia. A identificação e classificação destas possíveis interações medicamentosas, tem como objetivo auxiliar a equipe de saúde na tomada de decisão e monitoramento destes pacientes, almejando sempre ao uso racional de medicamentos, melhora da farmacoterapia e conseqüentemente do paciente.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo de estudo**

O estudo foi do tipo transversal e retrospectivo, realizado no setor da oncologia pediátrica de um hospital de ensino localizado em Campina Grande, Paraíba, Brasil.

### **4.2 Local e período de estudo**

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro em Campina Grande - Paraíba, no setor da Oncologia Pediátrica. Esta unidade de assistência pública comporta 180 leitos, sendo considerado um hospital de grande porte que atende a região. O número total de leitos referentes ao setor de Oncopediatria somam 12 leitos, disponibilizada para crianças e adolescentes de 0 a 17 anos com diagnóstico de neoplasias malignas.

### **4.3 Amostra**

A população do estudo foi composta por todos os pacientes internados no setor da Oncologia Pediátrica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), no período de Janeiro a Junho de 2016, tendo sido consideradas todas as internações na unidade durante o período de coleta de dados, podendo o mesmo paciente ter sido internado várias vezes.

Foram incluídos no estudo, crianças e adolescente, com idade entre 0-17 anos que estiverem internados no setor da oncologia em tratamento de câncer, fazendo uso de dois ou mais medicamentos, sendo pelo menos um destes um quimioterápico.

### **4.4 Coleta de dados**

A coleta dos dados foi realizada de Janeiro a Junho de 2016, tendo como fonte desses dados as segundas vias das prescrições médicas do setor de oncopediatria. Os dados relativos às características sócio demográficas, motivo da internação, data de internação e alta, foram fornecidas pelo setor de faturamento do hospital.

Para coleta dos dados, foi elaborada uma ficha de coletada dos dados (Apêndice A), contendo as seguintes informações: idade, sexo, data de admissão e alta, causa da internação,

diagnóstico, medicamentos utilizados durante o período de internação, interações, seus mecanismos e gravidade. Foram analisadas todas as prescrições correspondentes ao período de internação dos pacientes, adicionando-se na ficha de coleta de dados eventuais mudanças no esquema terapêutico. Os dados coletados foram organizados num banco de dados utilizando o Microsoft Office Excel (2010). Após a organização do banco de dados, sucedeu-se a análise das interações medicamentosas potenciais, de acordo com os medicamentos prescritos.

#### **4.5 Análise de dados**

As variáveis sócio - demográficas e clínicas foram apresentadas utilizando a estatística descritiva, na forma de frequências absolutas e relativas. Os medicamentos prescritos foram classificados seguindo a classificação Anatômica Terapêutica Clínica (ATC).

Para avaliar a presença de interações medicamentosas, os medicamentos prescritos foram avaliados quanto a possibilidade de interação medicamentosa utilizando o banco de dados *online* de interações medicamentosas Micromedex Solutions®. Esse programa classifica as interações medicamentosas em conformidade com evidências científicas, descrição de seus mecanismos farmacológicos e intensidade dos efeitos, em uma escala, em grave, moderado e leve.

Para a análise das interações medicamentosas potenciais, avaliou-se a possibilidade do evento entre um medicamento antineoplásico prescrito e outro medicamento não antineoplásico ou a possibilidade de interação entre dois agentes antineoplásicos. As interações entre dois medicamentos não antineoplásicos não foram consideradas.

#### **4.6 Aspectos éticos**

O projeto se encontra de acordo com a resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, sobre a pesquisa com seres humanos, tendo aprovação do Comitê de Ética do Hospital Universitário Alcides Carneiro da Universidade Federal de Campina Grande (nº 42979714.0.0000.5182) para sua realização.

Como a fonte dos dados foram as segundas vias das prescrições médicas disponíveis na Farmácia Hospitalar, dispensa-se a necessidade de consentimento dos participantes, já que seus dados pessoais foram mantidos em anonimato.

## 5 RESULTADOS

No período de estudo, foram analisadas prescrições médicas de crianças e adolescentes que haviam sido diagnosticadas com neoplasias malignas. Durante esses meses foram avaliadas 75 internações referentes a 22 pacientes, onde eram prescritos medicamentos adjuvantes diariamente e os referentes ao ciclo de administração dos antineoplásicos para o tratamento dos mesmos. Os pacientes tinham uma certa rotatividade, resultando em novas internações nos meses seguintes. É importante observar que não foi possível obter a faixa etária, o diagnóstico e justificativa de dois pacientes no presente estudo.

Os pacientes foram majoritariamente do sexo masculino, correspondendo a 70,27% da população de estudo. Em relação à idade, a média foi de 8,15 anos (DP  $\pm$  5,6), predominando a faixa etária de 1 a 5 anos (51,4%) como retratado na Tabela 1.

O grupo de diagnóstico das neoplasias foi bastante diversificado. As neoplasias hematológicas obtiveram maior prevalência, destacando-se a Leucemia Linfoblástica Aguda (22,22%) seguida pelas neoplasias com acometimento de tecidos conjuntivos e tecidos moles do tórax (15,3%). Dentre as causas centrais para a justificativa de internação destaca-se a quimioterapia de administração contínua em 56,94% dos casos, seguida pelo tratamento clínico de paciente oncológico em 16,66% e diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica pediátrica com (n=9; 12,5%). Os demais grupos de diagnósticos e justificativas para internação encontram-se descritos na Tabela 1.

**Tabela 1-** Características sócio demográficas e clínicas de crianças e adolescentes da Oncopediatria do HUAC, entre janeiro a junho de 2016.

<b>Sexo (n=74)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Masculino	52	70,27
Feminino	22	29,73
<b>Idade (m, dv)</b>	8,15	$\pm$ 5,6
<b>Faixa Etária (n=72)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
1-5	37	(51,4%)
6-10	7	(9,72%)
11-15	15	(20,83%)
>16	13	(18,05%)
Total	72	100
<b>Diagnóstico</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Leucemia linfoblástica aguda	16	(22,22%)
Neoplasia maligna do tecido conjuntivo e tecidos moles do tórax	11	(15,3%)

Continuação Tabela 1

<b>Diagnóstico</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Causas desconhecidas e não específicas de morbidade	9	(12,5%)
Doença de Hodgkin, não-específica	6	(8,33%)
Leucemia mielóide aguda	5	(6,94%)
Neoplasia maligna do tecido conjuntivo e tecidos moles da cabeça, face e pescoço	5	(6,94%)
Linfoma não-Hodgkin difuso	4	(5,55%)
Outras neoplasias	16	(22,22%)
<b>Justificativa para Internação</b>		
Quimioterapia de administração contínua	41	(56,94%)
Tratamento clínico de paciente oncológico	12	(16,66%)
Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica pediátrica	9	(12,5%)
Tratamento de intercorrências clínicas de pacientes oncológicos	5	(6,94%)
Internação para quimioterapia de leucemia aguda	3	(4,16%)
Tratamento de outras doenças do aparelho respiratório	2	(2,8%)

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

Durante o período de estudo, foram prescritos diversos medicamentos na oncologia pediátrica do hospital em questão, totalizando 680 medicamentos analisados entre adjuvantes e antineoplásicos. Os mesmos foram denominados de acordo com a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC) em suas devidas classes terapêuticas, grupos e subgrupos referentes ao 1º e 3º Níveis da classificação ATC, como apresentados na Tabela 2.

Entre todas as classes prescritas, a de maior prevalência foi a dos agentes antineoplásicos e imunomoduladores (n=239), tendo sido os agentes antimetabólitos (n=84) os medicamentos mais utilizados. São representantes desta classe o Metotrexato, Citarabina e Mercaptopurina; em segundo lugar como grupo de medicamentos prescritos, figura-se àqueles que atuam no trato digestivo e metabolismo (n=160), prevalecendo os antieméticos e antinauseantes (n=68), como a Ondansetrona. Destacou-se também os Anti-infecciosos para uso sistêmico (n=72) com a subclasse de outros antibacterianos beta-lactâmicos (n=21) sendo os mais empregados (Cefepime e Meropeném), e ainda os medicamentos hormonais sistêmicos, hormônios sexuais e insulina (n=69), destacando-se os corticosteroides para uso sistêmico, tais como a Dexametasona e Hidrocortisona. A descrição de outras classes de medicamentos utilizados pela população de estudo podem ser observadas na Tabela 2.

**Tabela 2.** Medicamentos mais utilizados e classificadas de acordo com a regra ATC pelas crianças e adolescentes da Oncopediatria do HUAC, Janeiro a Junho de 2016.

<b>Classificação ATC</b>		
<b>1º Nível</b>	<b>3º Nível</b>	<b>N</b>
<b>Agentes antineoplásicos e imunomoduladores (n=239)</b>	<b>Agentes antimetabólitos (n=84)</b>	
	- Metotrexato	37
	- Citarabina	29
	- Mercaptopurina	14
	- Outros	4
	<b>Alcalóides de plantas e substâncias relacionadas (n=61)</b>	
	- Vincristina	30
	- Etoposídeo	24
	- Vimblastina	4
	- Teniposídeo	3
	<b>Outros agentes antineoplásicos (n=34)</b>	
- Asparaginase	11	
- Carboplatina	7	
- Rituximab	6	
- Outros	10	
<b>Outros</b>	60	
<b>Trato digestivo e metabolismo (n=160)</b>	<b>Antieméticos e antinauseantes (n=68)</b>	
	- Ondansetrona	68
	<b>Medicamento para úlcera péptica e doença de refluxo gastro-esofágico (n=67)</b>	
	- Ranitidina	62
	- Omeprazol	5
<b>Outros</b>	25	
<b>Anti-infecciosos para uso sistêmico (n=72)</b>	<b>Outros antibacterianos beta-lactâmicos (n=21)</b>	
	- Cefepime	12
	- Meropeném	6
	- Outros	3
	<b>Sulfonamidas+trimetoprimas (n=18)</b>	
	- Sulfametoxazol+trimetoprima	18
	<b>Outros antibacterianos (n= 17)</b>	
- Vancomicina	10	
- Metronidazol	5	
<b>1º Nível</b>	<b>3º Nível</b>	<b>N</b>
	-Linesolida	2
	<b>Outros</b>	16
<b>Medicamentos hormonais sistêmicos, hormônios</b>	<b>Corticosteróides para uso sistêmico, simples (n=69)</b>	
	- Dexametasona	30

<b>sexuais e insulina (n=69)</b>	- Hidrocortisona	28
	- Prednisolona	6
	- Prednisona	5
<b>Outros (n=140)</b>		

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

A Tabela 3 mostra a frequência dos pares de interações medicamentosas potenciais e sua classificação. Dos medicamentos analisados, constatou-se a presença de 208 interações medicamentosas potenciais, equivalentes aos seis meses de estudo. Destas, 133 interações são referentes ao pares de medicamentos antineoplásicos/adjuvantes ou antineoplásicos/antineoplásicos. Assim, as outras 75 interações medicamentosas potenciais estavam relacionadas aos pares de medicamentos adjuvantes/adjuvantes, sendo todas elas classificadas como de menor risco.

As interações medicamentosas potenciais predominantes ocorreram entre os pares de fármacos Dexametasona - Sulfato de Vincristina resultando em 19 ocorrências; Asparaginase – Metotrexato com 10 ocorrências; Asparaginase - Sulfato de Vincristina também com 10 casos, sendo todas classificadas como maiores em relação a sua gravidade. De gravidade moderada, observou-se a interação entre a Ciclofosfamida – Ondansetrone, com 18 ocorrências e Mercaptopurina – Metotrexato com 14 casos. A média de interações por paciente foi de 2,77. Dentre os meses em análise, Janeiro e Fevereiro foram os que prevaleceram com o maior número de interações, com 40 e 68 ocorrências, respectivamente.

**Tabela 3.** Frequência das interações medicamentosas potenciais analisadas e sua classificação de acordo com a base de dados Micromedex®.

<b>Pares de Fármacos</b>	<b>N</b>	<b>Gravidade</b>
Dexametasona – Sulfato de Vincristina	19	Maior
Asparaginase – Metotrexato	10	Maior
Asparaginase – Sulfato de Vincristina	10	Maior
Metotrexato – Sulfametoxazol+Trimetoprima	9	Maior
Ciclofosfamida – Cloridrato de Doxorubicina	5	Maior
Fluconazol – Sulfato de Vincristina	5	Maior
Ciclofosfamida – Ondansetrone	18	Moderada
Mercaptopurina – Metotrexato	14	Moderada
Outras interações	118	(Maior, Moderada e Menor)
<b>Total</b>	<b>208</b>	

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo visou investigar a ocorrência de interações medicamentosas potenciais em pacientes internados e diagnosticados com neoplasias malignas, uma vez que se nota como há escassez de estudos e registros na população brasileira, especificamente quando se trata de antineoplásicos e adjuvantes em crianças e adolescentes. Uma prática que vem sendo utilizada durante anos em hospitais, especialmente nos Estados Unidos e Europa, é a avaliação da racionalidade da prescrição médica, por meio de estudos de utilização de medicamentos, sugerindo-se como ferramenta para avaliar a qualidade prestada nos serviços hospitalares e para comparar prescrições médicas e padrões utilizados (MAY; STEWART; CLUFF, 1974; JONES; PANEL, 1991).

Segundo Henze e Weinberger (2012), as leucemias, sendo que quase exclusivamente com as LLA de maiores proporções (26,8% de todas as neoplasias malignas em crianças), seguida pelas LMA representando (4,7%) e por último e não menos importante, os linfomas, sendo o linfoma não-hodgkin (incluindo linfoma de Burkitt) (6,6%) e o linfoma de Hodgkin (4,8%) estão entre os diagnósticos mais frequentes neste grupo de pacientes pediátricos. Os dados obtidos de acordo com a Classificação Internacional do Câncer da Criança (ICCC) mostram que as leucemias predominam entre 1-4 anos de idade com quase 45%, enquanto que leucemias, tumores do SNC e linfomas, constituem os maiores grupos de diagnósticos entre as faixas etárias de 5-9 e 10-14 anos. As neoplasias malignas dentre os primeiros cinco anos de vida, são duas vezes mais frequentes do que entre 5-14 anos de idade. Em relação ao sexo, o sexo masculino de qualquer idade, têm maiores riscos de desenvolverem câncer do que o sexo feminino.

Em relação às interações medicamentosas, obteve-se uma média de 2,77 interações por tratamento, percebendo-se que no atual estudo a maioria foi classificada como de gravidade maior e moderada. Um estudo semelhante realizado por Riechelmann et al.(2007) relata que pelo menos uma interação medicamentosa potencial ocorre em 27% de pacientes com câncer, dos quais 13% envolve um medicamento anticancerígeno, e 86% são classificadas como sendo de gravidade maior ou moderada.

A maioria das interações medicamentosas potenciais identificadas, ocorreram entre medicamentos antineoplásicos e entre antineoplásicos e corticocosteróides, antimicrobianos ou antieméticos.

Entre as interações medicamentosas relatadas, a que ocorre entre a dexametasona e a vincristina foi a mais frequente (n=19). A dexametasona acaba por aumentar os níveis de concentrações plasmáticas do sulfato de vincristina no organismo, podendo ocasionar então em uma toxicidade aguda (MICROMEDEX, 2016). Em contrapartida, estudos realizados por Blower et al.(2005) demonstram que os corticosteróides são recomendados para uso com os antagonistas dos receptores de serotonina para fornecer proteção de quimioterapia ou radioterapia. No caso, a dexametasona induz o citocromo P31 e possivelmente também o citocromo PD6 e por isso pode diminuir os níveis plasmáticos do citocromo P3A e/ou seus substratos 2D6 sendo de particular importância para a oncologia, pois o fármaco apreitado também inibe o citocromo P3A, mostrando diminuir o clearance do corticosteróide. Uma opção para que não ocorra novamente seria a diminuição da dexametasona em 50% da sua dose, já que estes medicamentos são utilizados concomitantemente no tratamento do paciente.

Outra interação potencialmente grave detectada foi a que ocorre entre o metotrexato e a asparaginase. De acordo com Fonseca (2008) foi relatada a interação entre os antineoplásicos metotrexato e asparaginase, onde a eficácia diminuída do metotrexato pode ocorrer a partir da sua interação com o também antineoplásico asparaginase, tendo como possível mecanismo de ação a destruição das células ativamente replicantes do metotrexato que o mesmo necessita para exercer sua ação citotóxica. Efeitos na função hepática podem alterar o retorno de algumas drogas, interferindo com sua ativação ou detoxificação (p. ex: ciclofosfamida, mercaptopurina, vincristina) e/ou sua hepatotoxicidade (p. ex: mercaptopurina, metotrexato), tendo aumento decorrente, ou seja, quando administrado rapidamente antes ou com o metotrexato, a asparaginase pode diminuir ou até mesmo chegar a abolir seu efeito anticancerígeno. Uma alternativa neste caso para leucêmicos seria a administração da asparaginase 9-10 dias antes ou até mesmo depois do metotrexato, podendo reforçar o seu efeito antitumoral do MTX reduzindo sua toxicidade hematológica e gastrointestinal (FONSECA, 2008).

A conciliação de fármacos potencialmente neurotóxicos juntamente com alcalóides da vinca podem aumentar a neurotoxicidade do último. Dentre os quadros de reações podem ser observados a atrofia das fibras nervosas, parestesia grave e fraqueza muscular e tais sintomas foram observadas em um paciente que recebe a vincristina com asparaginase (BORNMANN; HERDRICH, 2014). E outros estudos realizados demonstraram que tal efeito seria menos pronunciado se a asparaginase fosse administrada logo após a vincristina (FONSECA, 2008).

As interações decorrentes do uso concomitante de metotrexato e sulfametoxazol + trimetoprima podem gerar sérios problemas. A pancitopenia e a mielotoxicidade podem surgir após a administração, além de poder elevar-se o risco de anemia megaloblástica devido a possibilidade destes medicamentos produzirem uma deficiência de folato, através da supressão da enzima dihidrofolato redutase (STOCKLEY, 2002; PINTO et al., 2006).

Segundo a literatura, existem cerca de dois mecanismos explicando como ocorre esta interação: 1) diminuição da excreção renal como também o deslocamento do metotrexato do seu sítio de ligação a proteínas plasmáticas, poderão ser provocadas pelas sulfonamidas; 2) poderá ocorrer uma inibição aditiva do dihidrofolato redutase pelo metotrexato e trimetoprima (GROENENDAL et al., 1990).

Um risco de cardiotoxicidade em pacientes em tratamento oncológico poderá ocorrer pela uso concomitante de ciclofosfamida e doxorrubicina (MICROMEDEX, 2016). Os efeitos terapêuticos provocados pelas antraciclinas são distintos da cardiotoxicidade que ela pode induzir, e atribui-se a alguns efeitos clínicos, tais como: apoptose, alterações no metabolismo do ferro, desregulação do metabolismo do cálcio e disfunção mitocondrial (KALIL et al., 2011).

Poderão ser citados alguns fatores de risco associados com a maior chance de toxicidade gerada pelas antraciclinas, destacam-se entre eles: dose cumulativa, velocidade rápida, infusão do fármaco e cardiopatia prévia. Os autores Hunte et al. (2009) e Conh et al. (1991) demonstraram as mesmas interações em seu trabalho e relataram as seguintes sugestões para melhora do tratamento devido consequências ocasionadas pelas mesmas: uso dos os bloqueadores de receptores AT<sub>2</sub>, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores e bloqueadores da aldosterona são de primeira linha para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva (IC), independente da etiologia existente.

Uma das últimas interações identificadas foi entre o Fluconazol e o Sulfato de Vincristina. O uso concomitante pode ocasionar aumento dos níveis de concentrações plasmáticas dos alcalóides da vinca (p.ex., vincristina e vimblastina) e levar à neurotoxicidade, possivelmente por causa de um efeito inibitório na CYP3A4 (MICROMEDEX, 2016).

Entre os fármacos adjuvantes geralmente envolvidos em interações com antineoplásicos pode-se descrever a ciclofosfamida e ondansentrona, que conforme a base de dados Micromedex (2016), a sua administração concomitante pode ocasionar em uma diminuição da exposição sistêmica da ciclofosfamida. Já em pequenos aumentos nas doses, pode ocasionar em grandes implicações. Agentes quimioterápicos tem uma janela terapêutica

muito estreita, ou seja, em pequenas diferenças. À exposição do mesmo, pode refletir em complicações ao paciente, já que a diferença na exposição à droga cerca de 15% em relação a ciclofosfamida, poderia ter grandes implicações em termos de resposta e toxicidade, mas tal estudo não chegaria a ser detectado sem um ensaio randomizado maior (GILBERT et al., 1998).

Outra interação identificada foi entre a mercaptopurina e o metotrexato. Espinosa et al. (2014) mostra que a administração em conjunto desses fármacos é utilizada intencionalmente para a obtenção de maiores benefícios no tratamento da leucemia linfoblástica aguda. A coadministração entre ambos pode ocasionar em certa toxicidade ocasionada pela mercaptopurina resultando em náuseas, vômitos e leucopenia (MICROMEDEX, 2016). Esta interação é de extrema importância para com indivíduos afetados pela deficiência da enzima tiopurina s-metiltransferase (TPMT) que é gerada por polimorfismo genético, uma vez que poderá aumentar a toxicidade já ocasionada pela mercaptopurina (ANDERSEN et al., 1998).

Esta enzima vai catalisar a S-metilação de medicamentos contendo tiopurina, tais como 6-tioguanina e 6-mercaptopurina agentes estes citotóxicos, diminuindo a transformação destes fármacos em nucleótidos tioguanina citotóxicos (TGNs). É sabido que, crianças com este tipo de deficiência na atividade de tal enzima, têm riscos elevados de desenvolvimento de mielodisplasia secundária ou leucemia mielóide aguda, devido ao dano no DNA provocado pela TGN (ABRAHAM et al., 2006). De acordo com Bornman e Hendrich (2014) pesquisadores concluíram que uma administração sequencial entre o metotrexato e a mercaptopurina deve ser de escolha em comparação com uma administração simultânea.

Na prática clínica, é válido dizer que a interação medicamentosa ocasiona em uma terapia com falhas para os pacientes pediátricos, até mesmo quando o medicamento é adicionado ou removido do protocolo de quimioterapia. O conhecimento destas interações, particularmente em patologias concomitantemente tratadas com anticancerígenos orais e outros não-anticancerígenos serve como uma estratégia de prevenção. Os médicos podem utilizar referências, tais como compêndios de fármacos, para procurar informações sobre interações medicamentosas ou até mesmo utilizar banco de dados comerciais como, por exemplo, Lexi-Interact® e Micromedex que detalhadamente fornecerão características como gravidade, efeitos e mecanismos de ação, tudo disponível na forma mais acessível eletronicamente (CHAN; YAP, 2010).

Ribeiro et al. (2002) sugere que diante das consideráveis interações medicamentosas relatadas nota-se a necessidade de incorporação nos sistema de prescrição do hospital as interações que forem consideradas clinicamente significativas, advertindo assim, a equipe

médica no momento da prescrição, da existência das mesmas que possam assim comprometer e prejudicar a eficácia terapêutica e principalmente a melhoria do paciente.

Um quadro bastante preocupante para o hospital universitário seria a quantidade de interações medicamentosas potenciais encontradas no presente estudo, sendo que a sua grande maioria se enquadra em casos que possam ocasionar riscos sérios para as crianças e adolescentes que já se encontram debilitadas pelo tratamento severo. A relevância dos dados obtidos tem como contribuição para a equipe de saúde, destacar as principais interações medicamentosas potenciais, seus mecanismos e conseqüências para que possa alertar a todos, os perigos que esta população pode sofrer com o intuito de diminuir o número alto de interações que acomete esta ala.

Como possíveis limitações do estudo, pode-se citar que não pôde ser observado sinais e sintomas nos prontuários dos pacientes, se elas realmente se fizeram presentes ou não, até porque nem sempre existem evidências destes efeitos de forma clínica. Sendo então, relatadas apenas as que condiziam em teoria, sem acompanhamento de uma interação comprovada na prática. Pelo que pode ser visto na prática dos profissionais, é visível pouco interesse em procurar alternativas para diminuir tais interações. A implantação do serviço de farmácia clínica no setor poderia ser de grande importância para reduzir essas interações por meio da multiprofissionalidade dos mesmos. Fica nítido a falta de farmacêuticos nesse setor e dentre as dificuldade observadas foi à falta de diálogo entre os profissionais de saúde.

No entanto, é imprescindível a necessidade de mais estudos nessa área, na busca de se aprofundar ainda mais outras questões como: as dificuldades da implantação do serviço de farmácia clínica no setor de oncologia do HUAC. Como também podem ser realizadas devidas entrevistas com a equipe de médicos, enfermeiros e demais profissionais para se ter conhecimento da concepção deles, na questão dos serviços prestados, se realmente podem ser melhorados ou não para diminuir tais interações.

## 7 CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos, podemos concluir que:

- Observou-se uma alta prevalência de interações medicamentosas potenciais na população estudada tendo como principal sexo afetado o masculino, entre a faixa etária de 1 a 5 anos com diagnóstico principal de neoplasias hematológicas.
- Em relação às interações medicamentosas potenciais analisadas foram classificadas majoritariamente como graves envolvendo principalmente pares de medicamentos antineoplásico e antineoplásico, antineoplásico e adjuvantes.

O presente estudo mostrou que a prescrição de medicamentos na área de oncologia requer uma avaliação criteriosa do prescritor. O tratamento combinado de vários medicamentos, antineoplásicos e adjuvantes, podem gerar riscos que comprometem o quadro geral do paciente, que em muitas das vezes já se encontra debilitado.

Assim, reforça-se a necessidade da interação multiprofissional, principalmente entre os médicos e os farmacêuticos, visando o desenvolvimento de um melhor manejo clínico ao paciente. Além disso, incita-se a necessidade de implantação do serviço de farmácia clínica nos hospitais, que facilitariam mais estudos de utilização de medicamentos, otimizando o serviço e traçando novas estratégias.

O trabalho ressaltou o foco na segurança do paciente pediátrico, considerando o presente estudo indispensável a esse setor, que exige dos profissionais um cuidado redobrado a respeito do processo que vai da prescrição à administração dos medicamentos antineoplásicos, em prol de uma assistência de qualidade com melhorias a essa população que tanto é atingida pelo tratamento severo e quanto aos riscos de eventos indesejáveis relacionados à farmacoterapia.

## REFERÊNCIAS

ABRAHAM, J.; EARL H. M; PHAROAH, P.D.; CALDAS, C. Pharmacogenetics of cancer chemotherapy. **Biochimica et BiophysicaActa**. v. 1766; n. 2, p. 168-183, 2006.

ANDERSEN, J.B.; SZUMLANSKI, C.; WEINSHILBOUM, R.M.; SCHMMIEGELOW, K. Pharmacokinetics, dose adjustments and 6-mercaptopurine/methotrexate drug interactions in two patients with thiopurinemethyltransferase deficiency. **Acta Paediatr**, 1998; 87(1); p. 108-11.

ALMEIDA, V.L.; LEITÃO, 4.; REINA, L. D. C.; MONTANARI, C.A.; DONNICI, C. L. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não-específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. **Química Nova**, 28; p.118-129, 2005.

BAERTELINK, I. H.; RADEMARK, C. M. A.; SCHOBEM A. F. A. M.; VAN DEN ANKER, J. N. **Guidelines on pediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations**. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45(11); 1077-98.

BLOWER, P.; WIT, R.; GOODIN, S.; AAPRO, M. Drug-drug interactions in oncology; why are they important and can they be minimized?. **Critical Reviews in Oncology /Hematology**. V. 55, N.2, P.117-142, 2005.

BONATTI, M.; IMPICCIATORE, P.; PANDOLFINI, C. The registry of clinical trials in children must be set up **.Br. Med. J.**, v .320, p 1339-1341, 2000.

BONASSA, E. M. A. **Enfermagem em Terapêutica Oncológica**. 3º Ed, São Paulo, Atheneu, 2005:538p.

BORNMANN L.; HERDRICH K. **Interações de Drogas na Terapia dos Tumores Malignos**. 6º.ed.Baxter, 2014.

BITTENCOURT, M. O.; CRUZ M.S.; CASTILHO,S.R. Problemas com a utilização de medicamentos – estudo piloto em hospital psiquiátrico do Rio de Janeiro. **Rev. Bras. Farm.** 2004; 85:37-9.

BRAGA, P.E.; LATORRE, M.R.D.O.; CURADO, M. P. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sbevida em Goiânia (Brasil) e outros países. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 33-44, 2002.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretária de Atenção à Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretária de Atenção à Saúde** – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. XXX p. : Il.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Formulário terapêutico nacional 2010**: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 1135 p. :Il

CARVALHO, M. L. O desafio do uso de offlabel de medicamentos. **Revista Paulista de Pediatria**, Elsevier , São Paulo-34(1):1-2, 2016.

CONROY, S., CHOONARA, I., IMPICCIATORE, P. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. **B. M. J.**, v. 320, p. 79-83, 2000.

CAGNONI, C.J.; MATTHES, S.; DAY, T.C.; BEARMAN, S.L.; SHPALL E.J.; JONES R.B. Modification of the pharmacokinetics of high dose cyclophosphamide and cisplatin by antiemetics. **BoneMarrowTransplant**. 1999;24(1):1-4.

CARIELLO, A.J. Achados epidemiológicos de tumores pediátricos em um centro de referência. **Pediatria**, v. 32, n. 4, p. 261-265, 2010.

CAZÉ, M. O.; BUENO, D.; SANTOS, M. E. F. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. **Rev HCPA**, v. 30, n. 1, p. 5-12, 2010.

CHAN A.; YAPK. Y.L. **Detection and management of oncology drug interactions: Can we do better?** *Maturitas* 2010; 65(3):181-2.

CASTRO, C. G. S. O. **Estudos de Utilização de medicamentos: noções básicas**. Rio de janeiro: Fio Cruz, 2000. 92 p.

COHN, J.N.; JOHNSON ,G.; ZIESCHE, S.; COB F.; FRANCIE G.; TRISTANI, F, et al. **A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbidedinitrate in the treatment of chronic congestive heart failures**. *N Engl J Med*. 1991; 325(5):303-10.

DUARTE, D.; FONSECA H. Melhores medicamentos em pediatria. **Acta Pediatr Port.** 2008; 39 (1):17-22.

ESPINOSA, M. A. F. P.; CARRASCO, D. S.; SOLER, L. F. S.; MERINO, R. G.; NIETO M. A. R.; MIRÓ, A. E. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. **Int J Clin Pharm**, 2014. 36;1160-1169.

FLUCONAZOL. Rio de Janeiro. Ranbaxy Farmacêutica Ltda. Farm. Resp.: Adriana M. C. Cardoso - CRF - RJ N° 6750. Bula de remédio. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> acessado em: 02 de setembro de 2016.

FERRARI, O, A. **Aspectos farmacogenéticos no tratamento da leucemia linfoblástica aguda.** Porto Alegre, 2010. (Trabalho de conclusão de curso), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, 2010, 40f.

FERRO, L.A.; MARCROM, R.E.; GARRELTS L, et al. Collaborative practice agreements between pharmacists and physicians. **J Am Pharm Assoc**, 1998, 38(6):655-64.

FONSECA, A. L. **Interações medicamentosas** – 4°. ed.- São Paulo : EPUB, 2008.

FRANÇOSO, L. P. C. **Vivência de crianças com câncer no grupo de apoio psicológico: estudo fenomenológico.** 2001. 208 f. Tese (doutorado). Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo , Ribeirão Preto, 2001.

FREIRE, I, A. **Terapêutica adjuvante da quimioterapia.** 2015. 68 f. Dissertação – Faculdade de Ciências e Tecnologias. Furo, Portugal, 2014.

GILBERT, C. J; PETRON, W. P; VREDENBURG J, et al. **Pharmacokinetic interaction between ondansetron and cyclophosphamide during high-dose chemotherapy for breast cancer.** *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;42:497-503.

GAUI; M. F. D. Interações Medicamentosas no paciente oncológico. **Revista Onco**, ed.01, ago. 2010. <[http://revistaonco.com.br/wpcontent/uploads/2010/11/artigo1\\_edicao1.pdf](http://revistaonco.com.br/wpcontent/uploads/2010/11/artigo1_edicao1.pdf)> INCA. > Data de acesso : 19 de mar. 2016.

GHALEB, M. A.; WONG, I. C. K. Medication errors in pediatric patients. **Archives of disease in childhood – education and practice edition**, London, v. 91, n. 1, ep.20, 2006.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. Manual de Farmacologia e Terapêutica. 1ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, PP. 853-879, 2010.

GROENENDAL, H.; RAMPEN, F.H.J. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole – a potentially hazardous combination. **Clin Exp Dermatol**, 1990;15;358-60.

GONÇALVES, A. C. S. Análise da adequação das apresentações farmacêuticas de antimicrobianos sistêmicos para crianças e adolescentes: estudo em dois hospitais de ensino. 2006. 65 p. **Monografia (Especialização em Vigilância e Controle da Infecção Hospitalar)** – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

HENZE, G; WEINBERGER H. **Esquemas selecionados no tratamento dos Cânceres da Criança**. Ed 1°. Baxter. 2012.

HIRA, A. Y.; LOPES, T. T.; ZUFFO, M. K.; LOPES, R. D. D. **ONCOPEDIATRIA: Projeto de tele saúde em oncologia pediátrica**. Proceedings of the IX Congresso Brasileiro de Informatica Médica. Ribeirão Preto, Brasil. 2004.

HUNTE S.A.; ABRAHAM W.T.; CHIN M.H.; FELDMAN A.M.; FRACIS G.S.; GAANIATS TG, et al./ American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failures in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. **J Am Coll Cardiol**. 2009;53(15):e1-e90.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer** / Instituto Nacional do Câncer. – Rio de Janeiro: Inca, 2011. 128 p.: Il.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente / Instituto Nacional de Câncer, Instituto Ronald McDonald. – 2 ed. rev. ampl. – Rio de Janeiro: Inca, 2011.

**INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER.** Quimioterapia. Disponível em: URL: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=101](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101) Data de acesso: 19 de Mar. 2016.

JONES, J.K.; PANEL II. Application: the application of criteria to data. **Clin Pharmacol Ther** 1991; 50:629-32.

KALIL F. R.; HAJJAR L.A.; BACAL F.; HOFF P.M.; Diz M Del P, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol** 2011; 96(2 supl.1): 1-52.

KIMLAND, E.; ODLIND, V.; Off-Label Drug Use in Pediatric Patients. **Clinical pharmacology & Therapeutics**, 2012, 91:5.

KOURANOS, V.; DIMOPOULOS, A.; VASSIAS.; SYRIGOS, K, N. Chemotherapyinduced neutropenia in lung cancer patients: the role of antibiotic prophylaxis. **CancerLett.**, 2011, vol. 313, no.1, pp. 90-14.

LAPORTE, J. R. **Principios básicos de investigación clínica.** 2a ed. Barcelona: Astrazéneca; 2001.

LIBERATO, E.; SOUZA, P. M.; SILVEIRA, C. A. N.; LOPES L.C. **Fármacos em Crianças.** In: **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. p. 18-25.

LATORRE, M. R. D. O.; FRANCO, E. L. Epidemiologia dos tumores na infância. **Acta Oncológica Brasileira**, 16:201-219. 1996.

LATORRE, M. R. D. O. Epidemiologia dos tumores na infância. In: **Pediatria Oncológica** (B. Camargo & L. F. Lopes, org.), pp. 7-27, São Paulo: Lemar. 2000.

LISBOA, S. M. L. Interações e incompatibilidades medicamentosas. In: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M (ed), **Ciências farmacêuticas uma abordagem em farmácia hospitalar**, 1ed. São Paulo, EditoraAtheneu, 2000: 147-163.

MAY, F.E.; STEWART, R.B.; CLUFF, L.E.; Drug use in the hospital: evaluation of determinants. **Clin Pharmacol Ther** 1974; 16:834-45.

MAGALHÃES, T .C.; FERRARI, C. K. B.; DAVID, F. L. Aspectos críticos da prescrição de medicamentos em pediatria, **Evidência**, Joaçaba v. 13 n. 1, p. 5-18, janeiro/junho 2013.

MEINERS M. M. M. A.; BERQSTEN M. G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? **Rev Ass Med Brasil**. 2001;47:332-7.

MICROMEDEX® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Disponível em: <[http://www-micromedexsolutions-com.ez292.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/CS/2D4E10/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/AE8CAD/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true](http://www-micromedexsolutions-com.ez292.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/CS/2D4E10/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/AE8CAD/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true)> Acesso em: 19/08/2016.

MUTTI, C.F.; PAULA, C.C.; SOUTO, M.D. Assistência à Saúde da Criança com Câncer na Produção Científica Brasileira. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Ribeirão Preto, v.56, n.1, p.71-83. 2010.

MUTTI, C.F.; PADOIN S. M. M.; PAULA C.C. **Espacialidade do ser profissional de enfermagem no mundo do cuidado à criança que tem câncer**. Esc Anna Nery vol 16 n° 3 RJ Sept. 2012.

MURAHOVSKI, J. **Pediatria: diagnóstico + tratamento**. 6° Ed , São Paulo: Sarvier, 2006.

MOURA, S. C.; RIBEIRO, Q. A.; MAGALHÃES, S. M. S. Avaliação de Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições Médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). **Lat. Am. J. Pharm.** 26 (4): 569-601. 2007.

NOVAES, M. R. C. G.; GOMES, K. L. G. G. Estudo de utilização de medicamentos em pacientes pediátricos, Brasília, **Infarma**, v.18, n° 7/8, 2006.

PAULA, C.S.; SOUZA, M.N.; MIGUEL, M.D.; MIGUEL, O.G. Uso off label de medicamentos em crianças e adolescentes. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 2011;32(2):217-223.

PEREIRA, G.J.S.; COSTA, L.C.; OLIVEIRA, A. R.; BARBOSA, J. A. A.; SILVA, J. E.D. ; Belém, L.F. ; SETTE, I.M.F. Avaliação da utilização de medicamentos na prática clínica em um hospital público. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, Campina Grande; **32(2):239-244. 2011.**

PIMENTA, A.; BRANCA, S.; CARVALHO, M.; SOUTO, R.; CATARINO, R. Destaques das "I Jornadas sobre intoxicações - intoxicações, interações e reações adversas a medicamentos" [Editorial] **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde.p. 358-372. 2007.**

PALUMBO, A et al. **How to manage neutropenia in multiple myeloma.** Clin. Lymphoma Myeloma Leuk., vol 12, n. 1, p. 5-11, 2012.

PINTO, M.R.C.; MIGUEL, R.C.C.; REZENDE, G.G. Rheumatoid arthritis treatment. **Rev Bras Reumatol 2006;46(4):219-25.**

POLLOCK, E. R. **UICC Manual de oncologia clínica.** 8° Ed, São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006.

RANG, H. P.; DALE, M.M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. **Farmacologia.** 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RIEHELMANN, R.P.; TANNOCK, I.F.; WANG.; SAAD E.D.; TABACK, N.A.; KRZYŻA NOWSK, M.K. **Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients.** J Natl Cancer Inst 2007;99(8):592–600.

RIBEIRO, H. et al. **Antibióticos antitumorais: um estudo das interações medicamentosas dos produtos padronizados no hospital Napoleão Laureano;** 2002.

RIES, L. A. G., 1996. **Cancer Among Children Under Age 15.** 1999.

SABINO, A. D. V. **Enfretamento do câncer infantil: vivências de pacientes em tratamento,** 2008. 121 f. Dissertação – Faculdade de Filosofia e Letras de Ribeirão Preto/ USP – Departamento de Psicologia e Educação. Ribeirão Preto, 2008.

SAMPAIO, G. C. **Estudo de utilização de medicamentos antieméticos no serviço de oncologia pediátrica do sul do Brasil.** 2014. 115 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade

Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de pós-graduação em Assistência farmacêutica, Porto Alegre, 2014.

SANTOS, L. **Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso offlabel em prescrições pediátricas de um hospital universitário.** 2009. 75 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)–Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

SANTOS, L.; TORRIANI, M. S.; BARROS, E. **Medicamentos na prática da farmácia clínica.** Porto Alegre: Artmed, 2013. 1.120 p.

SANGER, G.J; ANDREWS, P. L. **Treatment of nausea and vomiting gaps in our knowledge.**Auton.Neurosci, 2006, 129:3-16.

SANTOLAYA, M.E. **Supportive care in children.**Curr Opin Onco. **2010;22(4):323-9.**

SIEBEL, R. S.; MARCHIORO, M. K.; BUENO, D. Estudo de prescrições de antineoplásicos e antimicrobianos em uma unidade de oncologia pediátrica. **Revista HCPA.** Departamento de produção e controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2012;32(3):303-310.

SIEBEL, R. S.; MARCHIORO, M. K.; BUENO, D. **Estudo de prescrições em uma unidade de oncologia pediátrica de um hospital universitário de Porto Alegre.** Porto Alegre-junho, 2012. 13 p.

SILVA, L. I. M. M.; CHAVES, B. M. M.; VASCONCELOS, A. S. O. B.; PONCIANO, Â. M. S.; REIS, H. P. L. C.; FONTELES, M. M. F. F. O cuidado farmacêutico em pediatria. **Rev. Saúde Criança Adolesc., 3 (1): 66-69, jan./jun., 2011.**

SHIRKEY, H. Therapeutic orphans [Editorial]. **Pediatrics**, v. 104, p.583-5, 1999.

STOCKLEY, I.H. Drug interactions. 6º Ed. London: **Pharmaceutical Press**; 2002.

SOBOPE. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA. **O câncer infantil.** Disponível em <[http://soboep.org.br/apex/f?p=106:13:15944039006125::no::DFL\\_PAGE\\_ID:201](http://soboep.org.br/apex/f?p=106:13:15944039006125::no::DFL_PAGE_ID:201)>. Acesso em: 15/06/2015.

TAVARES, E. O. et al. **Fatores associados à intoxicação infantil**. Escola Anna Nery, v. 17, n. 1, p. 31- 37, 2013.

TATRO, D.S. **Drug Interaction Facts**. St.Louis: Facts and Comparisons, 2002.

VALLE, E. R. M. **Grupo de apoio a pais de crianças com Câncer**. Disponível em: <<http://www.oncoguia.com.br/site/print.php?cat=&id=209&menu=>>. Acesso em: 12/02/2016.

VALLE, E. R. **Câncer Infantil: compreender e agir**. Campinas: Editorial **Psy**, 1997, 207 p.

VIEIRA, C. S.; BRITO, E. X. L.; SOARES, M. F. L.; TEIXEIRA, R. M. R. J.; LUSTOSA, L. M. A.; BARBOSA, B. N. C.; FERREIRA, T. A. M. **Oncologia Básica**. 1º Ed, Teresina.PI; Fundação Quixote, 2012.324 p.

World health organization/WHO expert committee on the selection of essential drugs. **The selection of essential drugs: first report of the WHO Expert Committee**. Geneva: WHO, 1977.

WONG, I. C. K. et al. Incidence and nature of dosing errors in pediatric medications – a systematic review. **Drug safety**, Auckland. v. 27 , p. 661 – 671, 2004.



### Avaliação de interações medicamentosas

Há risco de interação?

( ) Sim ( ) Não

Qual os medicamentos envolvidos e o tipo de interação?

Interação	Mecanismo	Gravidade

