

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

**Residência Integrada Multiprofissional e em Área Profissional da Saúde**

**Trabalho de Conclusão de Residência**

**ISADORA DO CANTO OLEGÁRIO**

**AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DURANTE O  
TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM PACIENTES  
PEDIÁTRICOS**

**PORTO ALEGRE**

**2021**

ISADORA DO CANTO OLEGÁRIO

**AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DURANTE O  
TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM PACIENTES  
PEDIÁTRICOS**

Trabalho de Conclusão da Residência apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Onco-hematologia pela Residência Multiprofissional e em Área Profissional da Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientadora: Ma. Amanda Valle Pinhatti

Co-orientadora: Ma. Maitê Telles dos Santos

PORTO ALEGRE

2021

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

Olegário, Isadora do Canto  
Avaliação de potenciais interações medicamentosas durante o tratamento de leucemia linfóide aguda em pacientes pediátricos / Isadora do Canto Olegário. -- 2021.

60 f.

Orientadora: Amanda Valle Pinhatti.

Coorientadora: Maitê Telles dos Santos.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Residência Integrada Multiprofissional e em Área Profissional da Saúde, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Interação Medicamentosa. 2. Quimioterapia. 3. Leucemia Linfóide Aguda. 4. Oncologia Pediátrica. I. Pinhatti, Amanda Valle, orient. II. dos Santos, Maitê Telles, coorient. III. Título.

ISADORA DO CANTO OLEGÁRIO

**AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DURANTE O  
TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM PACIENTES  
PEDIÁTRICOS**

Trabalho de Conclusão da Residência apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Onco-hematologia pela Residência Multiprofissional e em Área Profissional da Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientadora: Ma. Amanda Valle Pinhatti

Co-orientadora: Ma. Maitê Telles dos Santos

Aprovada em: Porto Alegre, 03 de fevereiro de 2021.

**BANCA EXAMINADORA:**

Mestra Amanda Valle Pinhatti  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Mestra Joice Zuckermann  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Mestra Rebeca Ferreira Marques  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

As leucemias são os cânceres mais comuns na infância e adolescência, e, dentre os diferentes tipos, a leucemia linfóide aguda (LLA) a principal delas. O seu tratamento é composto principalmente por quimioterapia. Os pacientes também necessitam de uma grande variedade de outros medicamentos como terapia de suporte, portanto, podem estar em risco de sofrer eventos adversos relacionados às interações medicamentosas. Sendo assim, este trabalho tem por objetivo avaliar a prevalência de potenciais interações medicamentosas entre a quimioterapia e os demais medicamentos nas prescrições de pacientes pediátricos em tratamento para LLA. Foi realizado um estudo prospectivo, observacional e descritivo, com pacientes com diagnóstico de LLA e idade entre 0 e 17 anos e 11 meses, internados para realização de quimioterapia baseada no protocolo ALL BFM 2009. Foi encontrada uma prevalência de 90% de potenciais interações medicamentosas nas prescrições analisadas, com um total de 128 potenciais interações envolvendo 19 pares diferentes de medicamentos. O principal quimioterápico envolvido nas interações foi a mercaptopurina, e o principal medicamento não quimioterápico envolvido foi a dipirona. A fase de consolidação do protocolo quimioterápico foi a que mais apresentou potenciais interações medicamentosas nas prescrições. Foram realizadas 64 intervenções farmacêuticas junto à equipe médica para o total de 128 interações encontradas, envolvendo 17 pares diferentes de medicamentos, representando 1 intervenção a cada 2 potenciais interações. Os resultados sugerem que a prevalência de potenciais interações medicamentosas envolvendo a quimioterapia nas prescrições de pacientes pediátricos que tratam LLA é elevada, por isso o acompanhamento das prescrições destes pacientes é importante e traz segurança para o tratamento. A partir deste trabalho, estudos posteriores e novas práticas na rotina assistencial podem ser propostos.

**Palavras-chave:** interação medicamentosa; quimioterapia; leucemia linfóide aguda; oncologia pediátrica.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>07</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>09</b>
<b>3. HIPÓTESE.....</b>	<b>12</b>
<b>4. OBJETIVO .....</b>	<b>13</b>
<b>5. MÉTODO .....</b>	<b>14</b>
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>17</b>
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>35</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>36</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>38</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 APRESENTAÇÃO DO TEMA

O câncer infantojuvenil corresponde a cerca de 1% a 4% dos tumores malignos na maioria das populações (INCA, 2016). Apesar da incidência relativamente baixa e de serem considerados raros quando comparados aos adultos, os tumores em crianças e adolescentes de 1 a 19 anos já representam a primeira causa de morte por doença nesta faixa etária, tanto no Brasil quanto em países desenvolvidos (INCA, 2020).

As leucemias são os cânceres mais comuns na infância e adolescência, correspondendo a 1 em cada 3 casos de câncer infantojuvenil. Dentre os diferentes tipos, a leucemia linfóide aguda (LLA) ocupa um lugar de destaque, representando 3 a cada 4 casos das leucemias (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019a).

O tratamento para LLA é composto principalmente por quimioterapia, envolvendo diversos agentes antineoplásicos e dividido em diferentes fases, podendo ter duração de 2 a 3 anos (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013). Os esquemas quimioterápicos utilizados são complexos e baseados em protocolos desenvolvidos por grupos cooperativos, através de estudos clínicos multicêntricos internacionais (KATO; MANABE, 2018). Os pacientes oncológicos também necessitam de uma grande variedade de medicamentos não quimioterápicos, usados como suporte da terapia antineoplásica e para tratamento de outras complicações. Isto faz com que estes pacientes estejam particularmente em risco de sofrer, além dos efeitos tóxicos inerentes às drogas anticâncer, eventos adversos relacionados a interações medicamentosas decorrentes do grande número de medicamentos utilizados (SCRIPTURE; FIGG, 2006).

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) conta com o a Seção de Farmácia Clínica, pertencente ao Serviço de Farmácia, que possui os Farmacêuticos Clínicos como profissionais atuantes junto às equipes multiprofissionais em atividades assistenciais voltadas para a segurança do paciente. A verificação da presença de interações medicamentosas nas prescrições dos pacientes não é uma atividade realizada de forma rotineira e sistemática para todos os pacientes pelas farmácias clínicas que atuam na Unidade de Internação de Oncologia Pediátrica do HCPA. Geralmente são priorizados os pacientes em quimioterapia e que estão em uso de algum medicamento que se suspeita que possa apresentar uma potencial interação. Desta forma, não se conhece o real impacto desta atividade.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

Os pacientes com diagnóstico de LLA utilizam um elevado número de medicamentos para o tratamento da doença e controle dos sintomas, desta forma pode ser frequente a existência de potenciais interações medicamentosas nas prescrições destes pacientes. Além disso, os pacientes oncológicos apresentam fatores que podem contribuir para aumentar o risco de efeitos adversos derivados de interações medicamentosas, como a absorção prejudicada pela presença de mucosite, além de metabolização e excreção alteradas dos fármacos por disfunções hepáticas e renais. A prevalência de interações medicamentosas durante o tratamento quimioterápico de pacientes com câncer é pouco estudada, principalmente quando se tratam de pacientes pediátricos, e o impacto da análise das interações medicamentosas pelo farmacêutico clínico ainda é desconhecido. Sendo assim, torna-se interessante que este profissional se envolva na avaliação de potenciais interações medicamentosas nas prescrições dos pacientes de forma rotineira, e que a prevalência destas interações seja estudada e conhecida.

## 1.3 QUESTÕES DE PESQUISA

- Qual o perfil dos pacientes estudados?
- Qual a prevalência de potenciais interações medicamentosas nas prescrições da população estudada?
- Qual a classificação (farmacocinética ou farmacodinâmica), nível de severidade e evidência científica das potenciais interações medicamentosas encontradas?
- Quais medicamentos estão envolvidos com maior frequência nas interações medicamentosas?
- Em qual fase do protocolo de quimioterapia é mais frequente a existência de potenciais interações medicamentosas?
- Quantas interações medicamentosas serão encontradas que resultarão em intervenções feitas pelos farmacêuticos clínicos junto à equipe médica? E qual o resultado das intervenções?



## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 CÂNCER INFANTOJUVENIL**

O câncer infantojuvenil corresponde a um grupo de doenças com características histopatológicas e clínicas próprias. Apresenta curtos períodos de latência e maior agressividade, porém com melhores respostas aos tratamentos, por isso é considerado de bom prognóstico. As leucemias são o grupo de câncer pediátrico mais comum na maioria das populações em todo o mundo, com cerca de 25% a 35% dos casos. Os linfomas correspondem ao segundo tipo mais incidente em países em desenvolvimento e terceiro nos países desenvolvidos. Os tumores sólidos mais frequentes na infância são os tumores de sistema nervoso central (SNC), representando 8% a 15% das neoplasias pediátricas. Os tumores embrionários (retinoblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms) quase nunca ocorrem em adultos e são responsáveis por 20% dos casos de câncer infanto-juvenil. Já os carcinomas, o tipo de câncer mais comum em adultos, representam menos de 5% dos tumores da infância (INCA, 2016).

Os pacientes pediátricos, de forma geral, têm boa resposta ao tratamento quimioterápico. As crianças possuem uma sensibilidade menor aos efeitos tóxicos da quimioterapia, que pode ser explicada, em parte, por possuírem maiores taxas de filtração renal e metabolismo hepático em comparação aos adultos. Isto faz com que seja possível tratá-las com doses maiores dos fármacos, o que eleva as chances de resposta ao tratamento nos casos em que esta estratégia está indicada (CROM, 1994; COOPER; BROWN, 2015).

### **2.2 LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA**

A leucemia é um tipo de câncer que se caracteriza pela proliferação descontrolada de células precursoras hematopoiéticas presentes na medula óssea. Estas células podem ser de origem mieloide ou linfoide, e o crescimento desordenado pode ser agudo (rápido) ou crônico (lento). A leucemia de origem linfoide e aguda (LLA) é o tipo de leucemia mais comum na infância, seguida da leucemia mieloide aguda (LMA). Ainda, a LLA pode ser dividida em dois subtipos dependendo da linhagem de linfócitos que atinge, podendo ser uma LLA B ou LLA T (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019b).

A quimioterapia é a principal abordagem terapêutica para o tratamento de LLA, e permite alcançar taxas de sobrevivência em torno de 80%. Os esquemas de agentes anticâncer dependem do protocolo utilizado, mas são estruturados em basicamente quatro componentes

principais: indução, consolidação, manutenção e terapia direcionada ao sistema nervoso central (SNC). A intensidade da quimioterapia é definida pela classificação de risco de recaída da doença: baixo, intermediário ou alto (COOPER; BROWN, 2015).

O progresso no desenvolvimento de esquemas de quimioterapia com diferentes agentes para a LLA levou a um aumento na taxa de sobrevida de 5 anos para aproximadamente 90% em muitos países desenvolvidos. Estes avanços são resultado da colaboração entre grandes grupos de estudo em oncologia e hematologia pediátrica, que coordenam ensaios clínicos multicêntricos. Um exemplo é o grupo alemão de Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) que, em colaboração com outros centros, deu origem em 2009 a uma atualização do seu protocolo de quimioterapia que ficou conhecido como ALL BFM 2009, um dos estudos mais utilizados no tratamento da LLA. Este protocolo é dividido nas fases de indução, intensificação precoce, consolidação, reintensificação, e manutenção (PUI et al., 2015).

Paralelamente aos avanços nos estudos de terapia anticâncer, também tem ocorrido o aperfeiçoamento da terapia de suporte, contribuindo para a diminuição dos efeitos da toxicidade quimioterápica e aumento da qualidade de vida dos pacientes. Ao mesmo tempo, isto pode colaborar para um aumento no número de medicamentos utilizados pelos pacientes, fazendo com que os profissionais da saúde necessitem ficar atentos à possibilidade de potenciais interações medicamentosas (HAIDAR; JEHA, 2011).

### 2.3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamentosa é definida como a alteração na resposta clínica ou farmacológica de um indivíduo a determinado medicamento pela interferência de outra substância a qual o paciente foi exposto simultaneamente. Aproximadamente 20 a 30% das reações adversas a medicamentos são resultado de interações medicamentosas (SCRIPTURE; FIGG, 2006).

As interações medicamentosas que ocorrem após a administração dos medicamentos são classificadas em farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Uma interação farmacocinética ocorre quando um fármaco altera parâmetros de absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação de outro. Uma interação farmacodinâmica acontece quando dois ou mais fármacos possuem mecanismos de ação que interferem no efeito farmacológico um do outro, podendo gerar uma ação sinérgica, aditiva ou antagonista (RIEHELMANN et al., 2005).

Pacientes onco-hematológicos realizam muitos tratamentos simultâneos com diversos medicamentos, por isso eles são particularmente suscetíveis a sofrerem com interações medicamentosas. Sabe-se que o risco de ocorrência de interações aumenta exponencialmente com o aumento do número de medicamentos prescritos. Ainda, em pacientes oncológicos a farmacocinética dos medicamentos pode estar prejudicada devido à presença de fatores como mucosite e disfunções renais e hepáticas, o que contribui para a ocorrência de interações medicamentosas (KOVANDA et al., 2017; KUIP et al., 2017). No geral, os estudos sobre a prevalência das interações durante o tratamento do câncer são mais voltados para a população adulta e idosa, com grande parte deles envolvendo pacientes ambulatoriais (BATTIS et al., 2016; SOLOMON et al., 2019). A literatura carece de estudos específicos que avaliem a ocorrência de interações medicamentosas em prescrições de pacientes pediátricos hospitalizados durante o tratamento de LLA, e destaquem o papel do farmacêutico clínico junto à equipe (BALK et al., 2017; ESPINOSA et al., 2014).

### **3. HIPÓTESE**

Há potenciais interações medicamentosas presentes nas prescrições médicas de pacientes pediátricos internados em tratamento de leucemia linfóide aguda baseado no protocolo de quimioterapia ALL BFM 2009.

## **4. OBJETIVO**

### **4.1 OBJETIVO GERAL:**

Avaliar a prevalência de potenciais interações medicamentosas nas prescrições de pacientes internados numa unidade de oncologia pediátrica, durante o tratamento de leucemia linfóide aguda baseado no protocolo quimioterápico ALL BFM 2009.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Descrever as características dos pacientes (idade, sexo, classificação de risco da LLA);
- Verificar quais interações são farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, e classificar o nível de severidade e evidência científica das interações, de acordo com as bases de dados utilizadas;
- Verificar quais medicamentos estão envolvidos com mais frequência nas interações medicamentosas;
- Verificar qual fase do protocolo de quimioterapia está envolvida com mais frequência nas interações medicamentosas;
- Comparar as diferenças na classificação das interações encontradas entre duas bases de dados;
- Verificar quantas e quais interações medicamentosas encontradas resultarão em intervenções feitas pelos farmacêuticos clínicos junto à equipe médica.