

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO
TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Daiana Carvalho Socal

**Santa Maria, RS, Brasil
2015**

POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

Daiana Carvalho Soccá

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Área de Concentração Promoção e Tecnologia em Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde.**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marli Matiko Anraku de Campos

**Santa Maria, RS, Brasil
2015**

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado

**POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO TRATAMENTO
DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA**

elaborada por
Daiana Carvalho Socal

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Ciências da Saúde

COMISSÃO EXAMINADORA:

**Marli Matiko Anraku de Campos, Dr^a
(Presidente/ Orientadora)**

Tania Solange Bosi de Souza Magnago, Dr^a (UFSM)

Sandra Trevisan Beck, Dr^a (UFSM)

Angela Regina Maciel Weinmann, Dr^a (UFSM)

Santa Maria, 31 de março de 2015

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a quem chegou na minha vida junto ao processo do mestrado, dividindo ou, por vezes, tomando por completo minha atenção e meu tempo. Mesmo assim, tornou tudo possível e se transformou na razão de todas as minhas conquistas. Meu amor maior, mais puro e verdadeiro, minha melhor parte, meu filho, Guilherme Socal Vargas.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por manter meu caminho sempre iluminado.

À minha família, em especial aos meus pais, Paulo Fernando e Maria Isabel, pelo apoio incondicional, por serem meu esteio e me fazerem acreditar que sempre é possível.

Ao meu marido, Fabiano Vargas, pelo incentivo, companheirismo, compreensão e pelo exemplo de comprometimento, dedicação e força de vontade.

À minha orientadora Marli Matiko Anraku De Campos, pelos ensinamentos e pela confiança na realização desse trabalho.

Ao enfermeiro Wendel Mombaque dos Santos, por seus conhecimentos, disponibilidade e pela contribuição fundamental na finalização deste trabalho.

Ao Programa de Residência Multiprofissional Integrada em Gestão e Atenção Hospitalar no Sistema Público de Saúde, que possibilitou meu ingresso neste Mestrado e me ensinou a importância do trabalho interdisciplinar em saúde, que hoje fundamenta minha prática profissional.

Aos meus atuais colegas de trabalho, pelo apoio, incentivo e compreensão na reta final deste processo.

Agradeço a todos que, mesmo distante ou indiretamente, colaboraram nesta jornada e me ajudaram a chegar até aqui.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana”.

(Carl Jung)

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Santa Maria

POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

AUTORA: DAIANA CARVALHO SOCCAL
ORIENTADORA: MARLI MATIKO ANRAKU DE CAMPOS
Data e Local da Defesa: Santa Maria, 31 de março de 2015.

Na infância, as leucemias são os tipos mais frequentes de câncer e este é considerado a segunda causa de morte nessa faixa etária no Brasil. A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) representa 75% de todas as leucemias agudas infantis. Seu tratamento é longo e complexo, sendo comum a presença da polifarmácia, o que favorece a ocorrência de possíveis interações medicamentosas. Este estudo teve por objetivo identificar potenciais interações decorrentes da combinação dos diferentes agentes farmacológicos utilizados no início do tratamento da LLA. Trata-se de um estudo descritivo, com tratamento quantitativo dos dados. Foram considerados todos os pacientes que internaram no serviço de hemato-oncologia pediátrica do Hospital Universitário de Santa Maria no período de abril de 2012 a abril de 2014, para tratamento de LLA. Foram avaliadas as prescrições diárias de todos os pacientes da amostra e todas as medicações co-administradas foram incluídas para análise de potenciais interações medicamentosas, utilizando-se a base de dados eletrônica Micromedex[®]. A amostra correspondeu a 869 prescrições e um total de 4481 medicamentos prescritos. Foram identificados 66 medicamentos distintos e em 100% da amostra foi constatada presença de potenciais interações medicamentosas, totalizando 758 combinações potencialmente interativas, durante o período da primeira internação. 60,8% dessas combinações foram classificadas como sendo de gravidade maior. A maioria dos medicamentos utilizados pertence a classe dos anti-infecciosos e o fármaco mais usado foi Sulfametoxazol/Trimetoprima. Foi possível concluir que a totalidade da amostra foi exposta à polifarmácia e à combinações potencialmente interativas durante a primeira fase do tratamento, evidenciando assim a relação entre polifarmácia e risco de interações medicamentosas. A constatação de um expressivo número de combinações potencialmente interativas, sendo a maioria de gravidade maior, reafirma a necessidade de a equipe multiprofissional aprimorar sua prática, no sentido de ampliar seus conhecimentos a respeito da temática, visando a melhoria da qualidade do serviço prestado e a redução de danos ao paciente.

Palavras-chave: Interações de Medicamentos. Polifarmácia. Leucemia Linfóide Aguda.

ABSTRACT

Master's Degree Thesis
Post-Graduation Programme in Health Sciences
Universidade Federal de Santa Maria

POTENTIAL DRUG INTERACTIONS IN THE TREATMENT OF ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

AUTHOR: DAIANA CARVALHO SOCCAL
ADVISOR: MARLI MATIKO ANRAKU DE CAMPOS
Place and Date of Defence: Santa Maria, March 31st, 2015.

Leukemia is the most frequent type of cancer in children, being considered the second most common cause of child mortality in Brazil. Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) represents 75% of all types of acute leukemia in children. Its treatment is long and complex, being polypharmacy a very common characteristic, what contributes to the occurrence of possible drug interactions. The aim of this study was to carry out an inventory regarding the potential drug interactions that result from the combination of the different pharmacological agents used in the beginning of ALL treatment. It is as descriptive study with quantitative data analysis, and were included all patients admitted to the Pediatric Haemato-Oncology service at Hospital Universitário de Santa Maria, in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil, between April 2012 and April 2014, for the treatment of ALL. The daily prescriptions of all participating patients were assessed and all the co-administered medication was included for the analysis of potential drug interactions by using the Micromedex[®] electronic database. The sample corresponded to 869 prescriptions and 4481 prescribed drugs. Sixty-six distinct drugs were identified and the presence of potential drug interactions was verified in 100% of the samples, in a total of 758 potentially interactive combinations, during the first hospitalization. 60,8% of these combinations were classified as of major severity. Most drugs used belong to the class of anti-infectives, and Sulfamethoxazole/Trimethoprim was the most used drug. It was possible to observe that the entire sample was exposed to polypharmacy and to potentially interactive combinations during the first stage of the treatment, thus evidencing the relationship between polypharmacy and the risk of drug interactions. The confirmation of a significant number of potentially interactive combinations, most of them of major severity, reaffirms the need for the multiprofessional team to improve their practice in the sense of expanding their knowledge regarding this subject, aiming at improving the quality of the service offered and reducing the harm for patients.

Keywords: Drug Interactions. Polypharmacy. Acute Lymphocytic Leukemia.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
1. OBJETIVOS	13
1.1 Objetivo geral	13
1.2 Objetivos específicos	13
2. ARTIGO – POLIFARMÁCIA EM LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: UM ESTUDO SOBRE POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	14
Resumo	14
Abstract	15
Introdução	16
Material e métodos	17
Resultados	19
Discussão	23
Conclusão	24
Referências Bibliográficas	25
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS	28
APÊNDICES	30

INTRODUÇÃO

O câncer é considerado, hoje, um problema de saúde pública global. No Brasil, que possui uma população jovem, a mortalidade por câncer em crianças e adolescentes com idade entre um e dezenove anos representa a segunda causa de morte nessa faixa etária. Considerando-se morte por doença, passa a representar a primeira causa. Esse perfil de óbitos implica uma estreita relação com a organização dos serviços de saúde e traz novos desafios para a atenção em oncologia (BRASIL, 2008).

O câncer infantil corresponde a um grupo de diferentes malignidades, que variam conforme o tipo histológico, localização inicial do tumor, etnia, sexo, idade e possui comportamento bastante particular em relação ao câncer no adulto. Na infância, as leucemias são os tipos mais frequentes de câncer, dado que se repete na maioria dos países, seguidos em ordem decrescente pelos linfomas, tumores do sistema nervoso central e os sarcomas (BRASIL, 2014a; 2008).

Vários fatores podem predispor à leucemia, dentre eles, fatores genéticos, ambientais, imunodeficiências e infecções virais, mas não possui causa específica definida (SOUZA, 2013). É uma doença que atinge os leucócitos (glóbulos brancos) e se caracteriza pelo acúmulo de blastos na medula. Os blastos são células jovens, indiferenciadas, que se reproduzem rapidamente e acabam por substituir as células normais do sangue, uma vez que impedem sua produção. Disso decorre os sintomas iniciais da doença, que em geral são: anemia, sangramento e infecções (BRASIL, 2015a).

Em relação à evolução da doença, as leucemias são classificadas em agudas – quando o número de células leucêmicas cresce rapidamente e a doença avança nessa mesma velocidade – ou crônicas, quando o aumento é de células maduras e a evolução é mais lenta. Já quanto ao tipo de células afetadas, denominam-se linfóides – quando afetam os linfoblastos – ou mielóides – quando atingem as células granulocíticas e monocíticas. (BRASIL, 2015b; BRASIL, 2014b).

Dentre os tipos de leucemias, a Leucemia Linfóide Aguda (LLA), também chamada Linfoblástica, é a que apresenta maior incidência, correspondendo a cerca de 25% a 35% de todas as neoplasias malignas da criança e a 75% de todas as leucemias agudas infantis. O maior número de casos desta doença acontece entre os dois e cinco anos de idade (CAZÉ, et al., 2010; SOUZA, 2013; BRASIL, 2014b).

O tratamento da LLA envolve uma das mais complexas combinações de quimioterápicos dentre os esquemas utilizados na oncologia (SOUZA, 2013). Em função disso, constata-se, hoje, um grande progresso na obtenção da cura da doença (BRASIL, 2015a). O aperfeiçoamento dos protocolos terapêuticos levou a um aumento na sobrevida livre de doença, chegando a uma taxa de cerca de 80% (CAZÉ, et al., 2010).

O tratamento caracteriza-se por longos períodos de internação, e acontece em cinco etapas, de acordo com o protocolo recomendado pelo Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia na Infância (GBTLI LLA – 2009): fase de indução da remissão, fase de consolidação da remissão, fase de intensificação, consolidação tardia e manutenção. O tempo total de tratamento é de no mínimo dois anos (BRANDALISE, et al., 2011).

A primeira fase é considerada a principal, pois tem a finalidade de alcançar a remissão clínica completa da doença (ausência de blastos leucêmicos na medula), ou seja, um estado de aparente normalidade que se obtém após a poliquimioterapia. É uma etapa de fundamental importância para o prognóstico do paciente. Esse período, que em geral corresponde a primeira internação, dura no mínimo quatro semanas. Imediatamente após o diagnóstico, dá-se início ao protocolo de tratamento (BRASIL, 2015a; PEDROSA, LINS, 2002; BRANDALISE, et al., 2011).

Em decorrência das altas doses de antineoplásicos, acontece a mielossupressão e, conseqüentemente, a neutropenia e a provável presença de infecções. A neutropenia febril destaca-se como uma grave complicação do uso de agentes quimioterápicos e pode interferir negativamente na continuidade do tratamento e na qualidade de vida dos pacientes. O termo neutropenia refere-se à contagem total de neutrófilos $< 500 \text{ cel/mm}^3$ ou $< 1.000 \text{ cel/mm}^3$, conforme o guia de tratamento de neutropenia febril da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (HUGHES, 2002; MENDES, et al., 2007).

Frequentemente, a neutropenia febril apresenta-se já com sinais de repercussão hemodinâmica do quadro infeccioso e caracteriza uma urgência pelos riscos de disseminação e choque séptico (MENDES, et al., 2007). O quadro de infecção, sepse, choque séptico e a disfunção de órgãos e sistemas, decorrentes da neutropenia, constitui a principal causa de mortalidade em crianças com câncer e o principal motivo de indicação de terapia intensiva (TAMBURRO, 2005).

Cabe ressaltar que, segundo o protocolo GBTLI LLA – 2009, nessa fase inicial do tratamento, nenhuma dose da quimioterapia será reduzida ou atrasada em decorrência da mielossupressão e/ou presença de infecção, sendo indispensável o uso de outros

medicamentos no controle dos sintomas e demais intercorrências, para que se possa dar continuidade ao tratamento (BRANDALISE, et al., 2011).

Nesse contexto, é inevitável a prática da polifarmácia, que é a prescrição e sequente administração de vários medicamentos que irão coincidir no seu tempo de ação. A polifarmácia caracteriza-se pelo uso de cinco ou mais medicamentos, geralmente utilizados com o propósito de evitar ou reduzir efeitos indesejados e complicações decorrentes do tratamento (PEDROSA, LINS, 2002; BAGATINI, 2011).

Apesar de importante, a administração desses fármacos requer atenção e alguns cuidados, uma vez que muitos deles apresentam potencial interativo e verifica-se na prática, que a questão das interações é pouco discutida pelas equipes profissionais (FONSECA, SECOLI, 2008).

Considera-se interação medicamentosa (IM) o fenômeno que ocorre quando há interferência no efeito de um fármaco devido à administração prévia ou concomitante de outro fármaco ou alimento. Essa interação pode resultar no aumento (interação sinérgica), diminuição (interação antagônica) ou anulação da ação destas drogas, constituindo-se em uma das variáveis que afeta o resultado da terapia. O mecanismo de IM pode ser de caráter físico-químico, farmacodinâmico ou farmacocinético, e quanto maior o número de medicamentos que o paciente recebe, maior a possibilidade desta ocorrência (HARTSHORN, 2006; MARTINS, et al., 2012; LEÃO, et al., 2014).

As IM podem resultar em reações adversas, que geralmente são associadas a desfechos negativos. O manejo dessas reações, na maioria das vezes, inclui novos medicamentos à terapia, o que aumenta o risco de novas interações. Tal fato tende a aumentar o tempo de hospitalização, elevar o custo do tratamento e afetar o prognóstico do paciente. Dessa forma, constata-se uma relação direta entre a polifarmácia e a segurança do paciente, o que configura um importante indicador de qualidade para os serviços de saúde (SECOLI, 2010; LIMA, 2007; LEÃO, et al., 2014).

Constata-se no cotidiano desses serviços, que na avaliação das condutas raramente considera-se as IM como um fator que pode ser responsável pela ineficácia da terapia. Apesar de ser difícil definir essa causa, a literatura mostra que é possível prever quais são as classes ou medicamentos potencialmente interativos para auxiliar os profissionais na execução da polifarmácia proposta (LIMA; CASSIANI, 2009; SECOLI, 2010).

Culturalmente, questões relacionadas à medicamentos parecem estar restritas aos profissionais médicos em função da prescrição ser de sua competência. Porém, é importante que o assunto seja discutido e avaliado no contexto multiprofissional, não no sentido de

contestação, mas sim de otimização da terapêutica, considerando os conhecimentos e atribuições de cada núcleo profissional.

Dessa forma, é fundamental a reflexão dos enfermeiros a respeito da temática, pois além de membros da equipe multidisciplinar, são os responsáveis pela administração dos medicamentos e estão diretamente envolvidos com o cuidado do paciente, tendo assim um importante papel na prevenção de IM ou redução de reações adversas. O profissional enfermeiro, juntamente à sua equipe, tem o dever de pautar suas ações no conhecimento científico, bem como organizá-las e planejá-las visando sempre o bem estar e a redução de danos ao paciente (LIMA, 2007).

Considerando o exposto e tendo vivenciado o cotidiano do serviço de hemato-oncologia pediátrica do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), observou-se uma lacuna de conhecimento no que se refere à ocorrência de interações medicamentosas e aos fatores intervenientes à temática, além da necessidade de uma sistemática em relação à administração dos medicamentos, que considere o potencial interativo entre os mesmos, a fim de proporcionar maior segurança para os pacientes, garantindo uma assistência de qualidade, com maior eficácia do tratamento.

Cabe ressaltar que o Centro de Tratamento da Criança com Câncer (CTCriaC), unidade eleita para este estudo, é referência para todo o estado do Rio Grande do Sul no tratamento de doenças hemato-oncológicas, devendo atender a critérios mínimos de qualidade no atendimento.

Além disso, o estudo justifica-se também, por fornecer subsídios para os profissionais, auxiliando no desenvolvimento de práticas seguras, com enfoque interdisciplinar, que garantam o uso adequado e racional dos medicamentos, visando sempre menores riscos de efeitos relacionados à doença ou ao tratamento.

1. OBJETIVOS

1.1 Geral

Identificar potenciais interações decorrentes da combinação dos diferentes agentes farmacológicos utilizados no início do tratamento da Leucemia Linfóide Aguda (LLA).

1.2 Específicos

- Identificar os medicamentos utilizados durante a primeira internação de pacientes em tratamento da LLA.
- Propor intervenções que ajudem a minimizar ou evitar a ocorrência de interações medicamentosas, ou ainda, prevenir seus efeitos, sob o enfoque da atenção interdisciplinar.

2. ARTIGO

POLIFARMÁCIA EM LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: UM ESTUDO SOBRE POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

RESUMO

Introdução: Durante o tratamento da Leucemia Linfóide Aguda é comum a presença da polifarmácia o que favorece a ocorrência de possíveis interações medicamentosas. **Objetivo:** Identificar potenciais interações decorrentes da combinação dos diferentes agentes farmacológicos utilizados no início do tratamento da LLA. **Metodologia:** Trata-se de um estudo descritivo, com tratamento quantitativo dos dados. Foram considerados todos os pacientes que internaram no serviço de hemato-oncologia pediátrica de um hospital referência na área, no período de abril de 2012 a abril de 2014, com suspeita ou diagnóstico confirmado de LLA, para início do tratamento. Foram avaliadas as prescrições médicas diárias de todos os pacientes da amostra e todas as medicações co-administradas foram incluídas para análise, utilizando-se a base de dados eletrônica Micromedex[®]. **Resultados:** A amostra correspondeu a 869 prescrições e um total de 4481 medicamentos prescritos. Foram identificados 66 medicamentos distintos e em 100% da amostra foi constatada presença de potenciais interações medicamentosas, totalizando 758 combinações potencialmente interativas, durante o período da primeira internação. 60,8% dessas combinações foram classificadas como sendo de gravidade maior. A maioria dos medicamentos utilizados pertence a classe dos anti-infecciosos e o fármaco mais usado foi Sulfametoxazol/Trimetoprima. **Conclusão:** Foi possível concluir que a totalidade da amostra foi exposta à polifarmácia e à combinações potencialmente interativas, evidenciando assim a relação entre polifarmácia e risco de interações medicamentosas. A constatação de um expressivo número de combinações potencialmente interativas, sendo a maioria de gravidade maior, reafirma a necessidade de a equipe multiprofissional aprimorar sua prática, no sentido de ampliar seus conhecimentos a respeito da temática, visando a melhoria da qualidade do serviço prestado e a redução de danos ao paciente.

Palavras-chave: Interações de medicamentos. Polifarmácia. Leucemia Linfóide Aguda.

ABSTRACT

Introduction: During the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia is common the presence of polypharmacy which favors occurrence of possible drug interactions. **Objective:** Identify potential interactions resulting from the combination of the different pharmacological agents used in the beginning of ALL treatment as well as assess the possibilities for therapy optimization. **Methods:** It is a descriptive study with quantitative data analysis, and were included all patients admitted to the Paediatric Haemato-Oncology service at Hospital Universitário de Santa Maria, in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil, between April 2012 and April 2014, for the treatment of ALL. The daily prescriptions of all participating patients were assessed and all the co-administered medication was included for the analysis of potential drug interactions by using the Micromedex[®] electronic database. **Results:** The sample corresponded to 869 prescriptions and 4481 prescribed drugs. Sixty-six distinct drugs were identified and the presence of potential drug interactions was verified in 100% of the samples, in a total of 758 potentially interactive combinations, during the first hospitalization. 60,8% of these combinations were classified as of major severity. Most drugs used belong to the class of anti-infectives, and Sulfamethoxazole/Trimethoprim was the most used drug. **Conclusion:** It was possible to observe that the entire sample was exposed to polypharmacy and to potentially interactive combinations during the first stage of the treatment, thus evidencing the relationship between polypharmacy and the risk of drug interactions. The confirmation of a significant number of potentially interactive combinations, most of them of major severity, reaffirms the need for the multiprofessional team to improve their practice in the sense of expanding their knowledge regarding this subject, aiming at improving the quality of the service offered and reducing the harm for patients.

Keywords: Drug Interactions. Polypharmacy. Acute Lymphocytic Leukemia.

INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer pediátrico tem evoluído consideravelmente nas últimas décadas. Entretanto, a doença ainda representa a segunda causa de mortalidade infantil no Brasil. Na infância, as leucemias são os tipos mais frequentes de câncer, seguidos pelos linfomas, tumores do sistema nervoso central e os sarcomas⁽¹⁾.

Dentre as leucemias, o tipo mais incidente é a Leucemia Linfóide Aguda (LLA), também chamada Linfoblástica, correspondendo a cerca de 30% de todas as neoplasias malignas da infância e a 75% de todas as leucemias agudas infantis^(1,2,3).

O tempo de tratamento é de no mínimo dois anos e se caracteriza por longos períodos de internação, quando a criança fica submetida a procedimentos invasivos e dolorosos, assim como à quimioterapia e seus efeitos adversos. Durante a primeira etapa do tratamento, denominada indução da remissão, os pacientes são submetidos a altas doses de quimioterápicos, objetivando o alcance da remissão clínica completa da doença. Em decorrência desse esquema terapêutico, acontece a mielossupressão e demais intercorrências relacionadas ao quadro clínico^(4,5,6,7).

Nesse contexto, é inevitável a ocorrência da polifarmácia, que é a prescrição e sequente administração de vários medicamentos que irão coincidir no seu tempo de ação. A polifarmácia caracteriza-se pelo uso de cinco ou mais medicamentos, geralmente utilizados com o propósito de evitar ou reduzir efeitos indesejados e complicações decorrentes do tratamento⁽⁷⁻⁸⁾.

A necessidade de se utilizar grande número de medicamentos concomitantemente, torna indispensável a avaliação de potenciais interações medicamentosas relacionadas a sua administração, uma vez que a maioria dos fármacos apresentam potencial interativo e que este é um assunto pouco discutido na prática dos profissionais de saúde⁽³⁻⁹⁾.

Interação medicamentosa (IM) ocorre quando há interferência no efeito de um fármaco devido à administração prévia ou concomitante de outro fármaco ou alimento e o risco de sua ocorrência é proporcional ao número de medicamentos prescritos para um paciente^(10,11,12,13).

Constata-se no cotidiano dos serviços de saúde, que na avaliação das condutas raramente considera-se as IM como um fator que pode ser responsável pela ineficácia da terapia. Porém, a literatura mostra que é possível estabelecer quais são as classes ou medicamentos potencialmente interativos, o que pode auxiliar os profissionais na execução da polifarmácia proposta⁽¹⁴⁻⁸⁾.

Dessa forma, é fundamental a reflexão da equipe multidisciplinar a respeito dessa temática. Os enfermeiros, em especial, devem estar atentos a essa questão, pois são os

responsáveis pelo aprazamento e supervisão da administração dos medicamentos e estão diretamente envolvidos com o cuidado do paciente, tendo assim um importante papel na prevenção de IM ou redução de reações adversas. O profissional enfermeiro, juntamente à sua equipe, tem o dever de pautar suas ações no conhecimento científico, bem como organizá-las e planejá-las visando sempre o bem estar e a redução de danos ao paciente⁽¹⁵⁾.

Além do exposto, o estudo justifica-se também, por fornecer subsídios para os profissionais, auxiliando no desenvolvimento de práticas com enfoque interdisciplinar, que garantam o uso adequado e racional dos medicamentos, visando sempre menores riscos de efeitos relacionados à doença ou ao tratamento.

O presente estudo teve por objetivo identificar potenciais interações decorrentes da combinação dos diferentes agentes farmacológicos utilizados no início do tratamento da LLA.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo, exploratório, com delineamento transversal e tratamento quantitativo dos dados. Foram investigados prontuários de 22 pacientes internados no Centro de Tratamento da Criança e do Adolescente com Câncer (CTCriaC), do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), RS, Brasil. O referido Centro é referência em hematologia pediátrica para todo o estado. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) sob número CAAE 25250214.0.0000.5346.

Participantes e coleta de dados

Os participantes do estudo foram identificados a partir dos registros da unidade. Foram considerados todos os pacientes que internaram no serviço no período de abril de 2012 a abril de 2014, com suspeita ou diagnóstico confirmado de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), para início do tratamento.

As informações foram obtidas exclusivamente por meio de consulta aos prontuários dos pacientes. Como critério de inclusão: prontuários de pacientes em primeira internação, para investigação de LLA ou diagnóstico já confirmado, iniciando tratamento. Foram excluídos do estudo os prontuários de pacientes que internaram com suspeita, mas não tiveram confirmação do diagnóstico de LLA e também prontuários incompletos.

A escolha de pacientes em primeira internação justifica-se pelo fato de que, em função do protocolo de tratamento da LLA, estes pacientes ficam internados no mínimo trinta dias consecutivos, o que permitiu um melhor acompanhamento e avaliação da terapia medicamentosa proposta.

Para coleta dos dados foi utilizado formulário composto de duas partes, a primeira contendo dados demográficos e de identificação do paciente (nome, idade, sexo) e dados referentes à internação (data da admissão e tempo de permanência). Na segunda, informações sobre os medicamentos prescritos (nome, dose, via, horários de administração e tempo de uso dos medicamentos) (Apêndice B). Foram avaliadas as prescrições médicas diárias durante o período da primeira internação de cada paciente.

Variáveis

A variável dependente é a presença de potencial interação medicamentosa (PIM) em pacientes em tratamento para LLA. O termo “potencial interação” refere-se à possibilidade de um medicamento alterar a intensidade farmacológica de outro, podendo aumentar ou reduzir o efeito terapêutico e/ou originar reações adversas ou outras respostas não esperadas, podendo ou não haver manifestação clínica⁽¹²⁾.

Foram considerados dois conjuntos de variáveis independentes: sócio-demográficas (idade, sexo) e do tratamento (tempo de internação, esquema quimioterápico, medicações utilizadas).

Análise de dados

Os medicamentos foram inicialmente classificados conforme sistema *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) da Organização Mundial de Saúde, o qual permite que as substâncias ativas sejam divididas em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema em que atuam e suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. Utilizou-se para identificação das IM, o nível 5 da classificação ATC, que corresponde à substância química⁽¹⁶⁾.

Todos os medicamentos co-administrados foram incluídos para análise de potenciais interações medicamentosas, utilizando-se a base de dados eletrônica (Micromedex[®] Healthcare Series). Esta base permite classificar as IM segundo gravidade, evidência e efeito. Adicionalmente, há descrição do impacto clínico das IM⁽¹⁷⁾. A gravidade e nível de evidências das PIM estão descritas na Quadro 1.

Utilizou-se estatística descritiva por meio de frequência absoluta e relativa para apresentação das PIM. A análise dos dados foi feita utilizando-se o software SPSS (Versão 21.0).

RESULTADOS

A amostra estudada incluiu 22 participantes submetidos a tratamento antineoplásico, com predomínio do sexo masculino e média de idade de 4,5 anos. Esta amostra correspondeu a 869 prescrições e um total de 4481 medicamentos prescritos.

Em 100% da amostra foi constatada presença de potenciais interações medicamentosas (PIM) durante o período da primeira internação, que variou entre 30 e 63 dias. As características basais da população e do tratamento estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características da população e do tratamento.

VARIÁVEIS	N = 22
Sexo masculino (%)	54,4
Idade (anos)*	4,5 (1 – 18)
Tempo de internação (dias)*	36 (30 – 63)
Total de PIM durante o tratamento*	19,5 (8 – 101)
Dias com PIM durante o tratamento*	11 (4 – 41)
Prevalência de dias com PIM durante o tratamento (%)	39,7

*valor expresso em mediana (mínimo e máximo)

PIM = potenciais interações medicamentosas

Foram identificados 66 medicamentos distintos. De acordo com a classificação ATC, o maior percentual constatado (19%) foi de medicamentos pertencentes a classe dos anti-infecciosos de uso sistêmico (Grupo J), seguidos por medicamentos de ação no sistema digestivo e metabolismo (Grupo A), representando 15,9% e medicamentos de ação no sistema cardiovascular (Grupo C) e antineoplásicos e imunomoduladores (Grupo L), ambos com 14,3%, conforme demonstra o Gráfico 1.

Em relação especificamente aos medicamentos, os que apresentaram maior frequência de administração foram Sulfametoxazol/Trimetoprima (634 administrações), Omeprazol (495 administrações), Prednisolona (405 administrações) e Dexametasona (283 administrações).

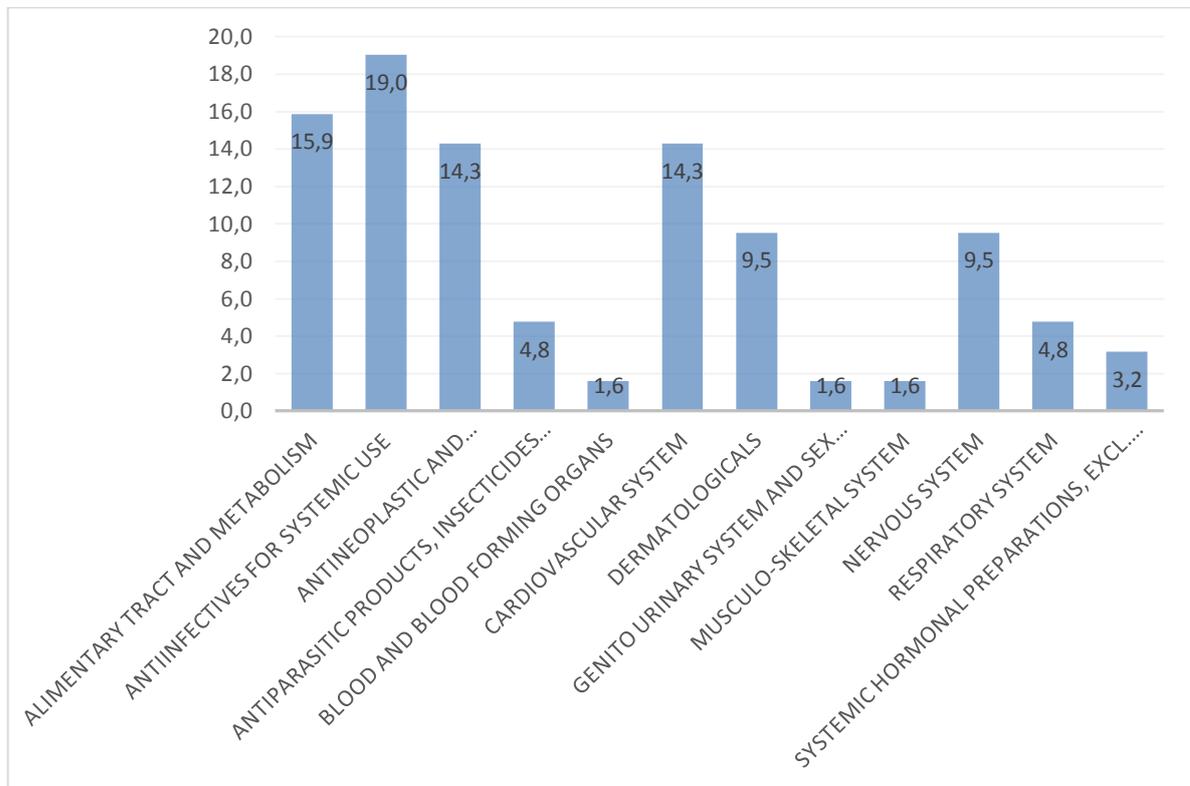


Gráfico 1 – Distribuição dos principais medicamentos prescritos segundo a classificação Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATCC), conforme nível 1.

Durante todo o período avaliado foram identificadas 758 PIM, que foram classificadas quanto a gravidade e nível de evidência, conforme definido no Quadro 1. A combinação potencialmente interativa mais frequente foi Asparaginase x Prednisolona (de gravidade maior), seguida por Fluconazol x Sulfametoxazol/Trimetoprima (de gravidade maior) e Fluconazol x Omeprazol (de gravidade moderada). Observou-se que a maioria das PIM (60,8%), são de gravidade maior, ou seja, de maior risco para o paciente. As PIM que mais ocorreram no período avaliado, estão relacionadas e classificadas no Quadro 2.

Severidade das interações medicamentosas		Nível de evidência das interações medicamentosas	
Classificação	Descrição	Classificação	Descrição
Contraindicada	Os medicamentos são contra-indicados para uso simultâneo.	Excelente	Estudos controlados estabelecem claramente a existência da interação.
Maior	A interação pode representar risco de morte e/ou necessitar de intervenção médica urgente para minimizar ou prevenir efeitos adversos graves	Bom	Há documentação que sugere a existência de interação, mas faltam estudos controlados.
Moderada	A interação pode resultar na exacerbação da condição clínica do paciente e/ou requerer uma alteração na terapia.	Fraco	A documentação é pobre, mas considerações farmacológicas levam os clínicos a suspeitar que a interação existe.
Menor	A interação tem efeitos clínicos limitados. As manifestações podem incluir aumento da frequência ou da gravidade dos efeitos secundários, mas não requerem maiores alterações na terapia.	Desconhecido	Desconhecido .

Quadro 1 - Descrição das interações medicamentosas.

DROGA 1	DROGA 2	SOMA*	GRAVIDADE	NÍVEL DE EVIDÊNCIA	EFEITO
Asparaginase	Prednisolona	76	Maior	Fraco	Aumento do risco de toxicidade da Asparaginase
Fluconazol	Sulfametoxazol/ Trimetoprima	64	Maior	Fraco	Aumento do risco de cardiotoxicidade
Fluconazol	Omeprazol	64	Moderada	Excelente	Aumento da concentração plasmática do Omeprazol
Fluconazol	Prednisona	49	Moderada	Bom	Diminuição na degradação metabólica de Prednisona e aumento da sua eficácia
Dexametasona	Vincristina	48	Maior	Fraco	Diminuição na concentração plasmática de Vincristina
Enalapril	Sulfametoxazol/ Trimetoprima	42	Maior	Fraco	Aumento do risco de hipercalcemia

Sulfametoxazol/ Trimetoprima	Methotrexato	37	Maior	Excelente	Aumento do risco de toxicidade do Mtx (mielotoxicidade, pancitopenia, anemia megaloblástica).
Hidroclorotiazida	Prednisona	34	Moderada	Fraco	Hipocalemia e subsequente arritmia cardíaca
Asparaginase	Vincristina	33	Maior	Fraco	Aumento do risco de toxicidade
Omeprazol	Methotrexato	31	Maior	Bom	Aumento da concentração e do risco de toxicidade do Methotrexato
Dimenidranato	Morfina	27	Maior	Fraco	Aumento do risco de íleo paralítico
Hidroclorotiazida	Morfina	26	Moderada	Fraco	Diminuição a eficácia do diurético
Furosemida	Hidrocortisona	19	Moderada	Fraco	Hipocalemia
Clonazepan	Morfina	18	Maior	Bom	Depressão respiratória
Asparaginase	Methotrexato	17	Maior	Fraco	Diminuição do efeito do Methotrexato
Enalapril	Hidroclorotiazida	17	Moderada	Bom	Hipotensão postural
Midazolan	Omeprazol	17	Moderada	Fraco	Depressão do SNC, ataxia, letargia
Midazolan	Ranitidina	13	Moderada	Fraco	Aumento da biodisponibilidade do Midazolan
Fluconazol	Imatinibe	10	Moderada	Fraco	Aumento da toxicidade do Imatinib
Metronidazol	Ondansetron	10	Maior	Fraco	Aumento do risco de arritmias
Asparaginase	Prednisona	9	Maior	Fraco	Aumento da toxicidade
Furosemida	Morfina	9	Moderada	Fraco	Diminuição a eficácia do diurético
Furosemida	Hidralazina	8	Menor	Bom	Aumento do efeito diurético
Alopurinol	Enalapril	7	Maior	Fraco	Reações de hipersensibilidade
Fluconazol	Metronidazol	7	Maior	Fraco	Aumento do risco de arritmias
Anlodipina	Fluconazol	6	Moderada	Bom	Aumento da concentração e toxicidade da Alodipina (tontura, hipotensão, cefaléia, edema periférico)
Ciclofosfamida	Fluconazol	6	Moderada	Fraco	Ateração da Ciclofosfamida, aumenta bilirrubina sérica e creatinina
Hidroclorotiazida	Methotrexato	6	Maior	Bom	Aumenta exposição ao Mtx e consequente mielossupressão
Ibuprofeno	Sulfametoxazol/ Trimetoprima	6	Moderada	Fraco	Aumento da exposição ao substrato CYP2C9

*Soma = número de vezes que a combinação das drogas aconteceu no período avaliado

Quadro 2 – Principais combinações potencialmente interativas identificadas no estudo e suas características.

DISCUSSÃO

Diante da análise feita nas 869 prescrições dos 22 pacientes da amostra, a presença da polifarmácia foi confirmada, uma vez que todos os pacientes receberam cinco medicamentos ou mais em algum momento do tratamento ou na maior parte dele, evidenciando assim o risco relacionado a interação medicamentosa.

Quanto às características da amostra, a ligeira prevalência do sexo masculino e a média de idade de 4,5 anos foram compatíveis com estudos anteriores. A literatura aponta que a LLA é mais frequente em meninos e o maior incidência da doença se dá entre os dois e cinco anos⁽¹⁸⁾.

As prescrições diárias apresentaram uma média de 4,9 medicamentos/dia, estando em acordo com as demandas clínicas que o paciente apresenta no período. A neutropenia causada pelo forte esquema quimioterápico administrado na fase de indução da remissão (que foi o período estudado), justifica que a classe dos medicamentos anti-infecciosos tenha sido a mais prescrita. Da mesma forma, os fármacos que atuam no sistema digestório (segunda classe de medicamentos mais prescritos) são fundamentais no alívio de náuseas, vômitos, dor epigástrica, e outros sintomas comuns do pós-quimioterapia⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

O uso do Sulfametoxazol/Trimetoprima, que apareceu como medicamento mais utilizado, está previsto no plano de tratamento para todos os pacientes. Seu uso é mantido mesmo após a alta hospitalar, uma vez que é o antimicrobiano de primeira opção na profilaxia de infecções frequentes em pacientes imunocomprometidos, que é o caso dos pacientes analisados^(21,22,23). O mesmo ocorre com os demais fármacos observados como mais utilizados – Omeprazol, Prednisolona e Dexametasona – que são prescritos independentemente da resposta ao tratamento ou possíveis intercorrências, todos fazem uso como parte do plano terapêutico.

A Prednisolona é utilizada no primeiro momento do tratamento, para promover diminuição dos linfoblastos, redução da leucometria e auxiliar no controle de distúrbios hidroeletrólíticos ou de eventuais infecções concomitantes com o quadro leucêmico. Da mesma forma, o Omeprazol começa a ser usado desde cedo, como protetor da mucosa gástrica, relacionado ao uso dos corticóides⁽⁶⁾.

Sendo assim, é possível inferir que a polifarmácia faz parte do tratamento da LLA, não cabendo ser questionada, pois se faz necessário o uso dessa variedade de medicamentos, além dos antineoplásicos, diante da complexidade do quadro clínico desses pacientes. A questão a se considerar é o entendimento e avaliação dos profissionais a cerca das potenciais interações

decorrentes do uso concomitante dessas drogas e os prováveis efeitos ou reações adversas que podem ocasionar.

Como observado no quadro 2, a maioria das combinações identificadas são de gravidade maior, significando que as interações podem representar risco de morte ou necessidade de intervenção médica urgente para minimizar ou prevenir efeitos adversos graves. As alterações no paciente incluem aumento da toxicidade das drogas, aumento ou diminuição da concentração plasmática das drogas no organismo, alteração na degradação metabólica, alterações cardíacas, renais, respiratórias, entre outros efeitos sistêmicos que podem afetar o resultado da terapia, bem como interferir no prognóstico do paciente.

Considerando que os pacientes em tratamento de LLA já apresentam grande vulnerabilidade em função das características da doença e também que a maioria são crianças, todo o esforço no sentido de minimizar ou até mesmo evitar efeitos indesejados decorrentes de interações medicamentosas faz-se necessário.

Dessa forma, o enfermeiro deve estar atento aos sinais e sintomas, monitorando a resposta do paciente ao tratamento e sempre que possível, ajustar o aprazamento de forma a evitar combinações desnecessárias. Além disso, é fundamental a presença de um farmacêutico clínico na avaliação das prescrições, auxiliando na identificação das combinações potencialmente interativas e participando das discussões de caso dos pacientes.

CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu concluir que a totalidade da amostra foi exposta à polifarmácia e às combinações potencialmente interativas durante a primeira fase do tratamento. Dessa forma, evidenciou-se a relação entre polifarmácia e risco de interações medicamentosas.

A constatação de um expressivo número de combinações medicamentosas potencialmente interativas, sendo a maioria de gravidade maior, reafirma a necessidade de a equipe multiprofissional aprimorar sua prática, com embasamento teórico, visando à qualidade do atendimento e maior segurança do paciente.

Em pacientes leucêmicos, cuja condição clínica inicial já demanda cuidados especiais, é fundamental que os profissionais considerem a questão das interações medicamentosas, no sentido de evitar novos danos ao paciente e proporcionar atendimento de melhor qualidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BRASIL, Ministério da Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro (RJ): INCA, 2014b.
- 2 - SOUZA, M. S. **Estudo epidemiológico dos casos de Leucemia Linfóide Aguda nas crianças e adolescentes tratados no Centro de Tratamento Onco Hematológico Infantil do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul**. 2013. Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento)-Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2013.
- 3 - CAZÉ, M. O.; BUENO, D.; SANTOS M. E. F. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. **Rev HCPA**. 30(1):5-12. Porto Alegre. 2010.
- 4 - BRASIL, Ministério da Saúde. **Leucemia aguda**. In: Instituto Nacional do Câncer (INCA). Disponível em <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=344>. Acesso em: jan. 2015a.
- 5 - PEDROSA, F.; LINS, M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife , v. 2, n. 1, Abr. 2002.
- 6 - BRANDALISE, S. R.; PINHEIRO, V. R.; LEE, M. L. **Protocolo de Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda da Criança e do Adolescente – GBTLI LLA 2009**. Versão Revisada. 2011.
- 7 - BAGATINI, Fabíola et al . Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v.51, n.1, fev. 2011.
- 8 - SECOLI, Silvia Regina. Polifarmácia: interações e reações olifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 1, p. 136-140, 2010.
- 9 - FONSECA, Rosimeire Barbosa; SECOLI, Silvia Regina. Medicamentos utilizados em transplante de medula óssea: um estudo sobre combinações dos antimicrobianos potencialmente interativos. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v.42, n.4, dez. 2008.
- 10 - HARTSHORN,E. A. **Drug Interaction**. Ann Pharmacother. 2006;40(1):112-3.
- 11 - MARTINS, Tatiana Silva de Souza; et al. Medicamentos utilizados em terapia intravenosa pediátrica: um estudo sobre combinações potencialmente interativas. **Rev. Rene**. Rio de Janeiro, v.13, n.1, 2012.
- 12 - LEÃO, Danyllo Fábio Lessa; DE MOURA, Cristiano Soares; DE MEDEIROS, Danielle Souto. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 1, p. 311-318, 2014.

- 13 - MAZZOLA, PRISCILA GAVA. Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas-SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 2, p. 171-176, 2010.
- 14 - LIMA, R. E. F., CASSIANI, S. H. B. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. **Rev Latino-am.Enferm.** V.17, n.2, 2009.
- 15 - LIMA, R. E. F. **Interações medicamentosas potenciais em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário do Ceará**. 2007. Dissertação (Mestrado em Enfermagem Fundamental)-Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.
- 16 - WHO. **Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology**. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014. Oslo: 2013.
- 17 - **Micromedex® Healthcare Series**. Greenwood Village (CO): Thomson Reuters (Healthcare) Inc., 2007 [online]. Available from URL: » <http://www.thomsonhc.com> [Accessed 2014 Dez 5]
- 18 - MEDEIROS; et al., 2004. Acompanhamento farmacoterapêutico da Leucemia linfóide aguda (IIa) pelo protocolo Gbtli IIa-93, na fase de indução e intensificação. **Infarma**. v.15, nº 11-12, 2004.
- 19 - MENDES, Ana Verena Almeida; SAPOLNIK, Roberto; MENDONCA, Núbia. Novas diretrizes na abordagem clínica da neutropenia febril e da sepse em oncologia pediátrica. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 83, n. 2, maio 2007.
- 20 - HUGHES, WT, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. **Clin Infect Dis**. v.34, n.6, 2002.
- 21 - DA SILVA, Kenny Rangel; GOMES, Débora Leandro Rama. Profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprim em pacientes pediátricos com Leucemia Linfóide Aguda. **Base de Trabalhos de Conclusão de Curso-IFRJ-Campus Realengo**, v. 1, n. 1, 2014.
- 22 - MARINELLA, M.A. **Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia**. In: __ Handbook of cancer emergencies. United States of America .Cap. 71.. p. 361- 363, 2010.
- 23 - MACHADO, C.P.H. **Pneumocystis carinii: Estudo da infecção antes e após a implantação da terapia antiretroviral de alta potência (HAART)**. Porto Alegre. 2009.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da complexidade e das demandas dos pacientes oncológicos pediátricos, faz-se necessário que os profissionais estejam em constante qualificação e aperfeiçoamento, no sentido de acompanhar os avanços da medicina, que se renova constantemente com novos tratamentos e novas drogas. Além disso, é fundamental uma participação mais efetiva da equipe multiprofissional, somando esforços e conhecimentos para uma melhor qualidade do atendimento, visando sempre o benefício do paciente.

É necessário que os profissionais, em especial os enfermeiros, saibam identificar e classificar as combinações medicamentosas potencialmente interativas e reconhecer seus efeitos, para que possam atuar de forma a evitar ou minimizar complicações no quadro clínico do paciente.

Acredita-se que, quaisquer ações efetivas no sentido de melhoria do cuidado na prescrição e administração de medicamentos durante tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda, estarão contribuindo para otimização da terapêutica.

Em vista disso, sugere-se a incorporação de um banco de dados referente ao potencial interativo dos medicamentos, bem como efeitos decorrentes da interação, ao sistema de prescrição eletrônica do hospital, que poderia auxiliar os prescritores na escolha da terapia, nos casos em que há alternativa terapêutica, ou mesmo alertar para os possíveis efeitos da interação para que atuem preventivamente na redução dos mesmos. Além disso, serviria de base de consulta para os demais profissionais da equipe de saúde, auxiliando nas condutas e tomada de decisões.

REFERÊNCIAS

BAGATINI, Fabíola et al . Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v.51, n.1, fev. 2011.

BRANDALISE, S. R.; PINHEIRO, V. R.; LEE, M. L. **Protocolo de Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda da Criança e do Adolescente – GBTLI LLA 2009**. Versão Revisada. 2011.

BRASIL, Ministério da Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade**. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro (RJ): INCA, 2014b.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Leucemia aguda**. In: Instituto Nacional do Câncer (INCA). Disponível em <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=344>. Acesso em: jan. 2015a.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Leucemia, Subtipos**. In: Instituto Nacional do Câncer (INCA). Disponível em <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/subtipos>>. Acesso em: jan. 2015b.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Particularidades do Câncer Infantil**. In: Instituto Nacional do Câncer (INCA). Disponível em <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=343>. Acesso em: dez. 2014a.

CAZÉ, M. O.; BUENO, D.; SANTOS M. E. F. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. **Rev HCPA**. 30(1):5-12. Porto Alegre. 2010.

FONSECA, Rosimeire Barbosa; SECOLI, Silvia Regina. Medicamentos utilizados em transplante de medula óssea: um estudo sobre combinações dos antimicrobianos potencialmente interativos. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v.42, n.4, dez. 2008.

HARTSHORN,EA. **Drug Interaction**. Ann Pharmacother. 40(1):112-3. 2006.

HUGHES, WT, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. **Clin Infect Dis**. v.34, n.6, 2002.

LEÃO, Danyllo Fábio Lessa; DE MOURA, Cristiano Soares; DE MEDEIROS, Danielle Souto. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 1, p. 311-318, 2014.

LIMA, R. E. F., CASSIANI, S. H. B. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. **Rev Latino-am. Enferm.** V.17, n.2, 2009.

LIMA, R. E. F. **Interações medicamentosas potenciais em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário do Ceará**. 2007. Dissertação (Mestrado em Enfermagem Fundamental)-Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

MARTINS, Tatiana Silva de Souza; et al. Medicamentos utilizados em terapia intravenosa pediátrica: um estudo sobre combinações potencialmente interativas. **Rev. Rene**. Rio de Janeiro, v.13, n.1, 2012.

MENDES, Ana Verena Almeida; SAPOLNIK, Roberto; MENDONÇA, Núbia. Novas diretrizes na abordagem clínica da neutropenia febril e da sepse em oncologia pediátrica. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 83, n. 2, maio 2007.

PEDROSA, F.; LINS, M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, v. 2, n. 1, Apr. 2002.

SECOLI, Silvia Regina. Polifarmácia: interações e reações olifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 1, p. 136-140, 2010.

SOUZA, M. S. **Estudo epidemiológico dos casos de Leucemia Linfóide Aguda nas crianças e adolescentes tratados no Centro de Tratamento Onco Hematológico Infantil do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul**. 2013. Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento)-Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2013.

TAMBURRO, R. Pediatric cancer patients in clinical trial sof sepsis: factors that predispose to sepsis and stratify outcome. **Pediatr Crit Care Med**. v.6, 2005.

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de confidencialidade

Título do projeto: Potenciais interações medicamentosas no tratamento da Leucemia Linfóide Aguda.

Pesquisador Responsável: Prof^ª Dr^ª Marli Matiko Anraku de Campos

Contatos: (55)3220-8464; marlimatiko@yahoo.com

Instituição: Hospital Universitário de Santa Maria, UFSM, RS.

Local da coleta de dados: Centro de Tratamento da Criança e do Adolescente com Câncer (CTCriaC) e Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

Os pesquisadores do presente estudo se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados nos prontuários que estarão localizados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) ou na unidade Centro de Tratamento da Criança e Adolescente com Câncer (CTCriaC) do Hospital Universitário de Santa Maria, RS. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas no Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas do Curso de Farmácia-CCS, por um período de 5 anos, sob a responsabilidade da Pesquisadora Marli Matiko Anraku de Campos, no prédio 26 sala 1232. Após este período, os dados serão destruídos. Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM em...../...../....., com o número do CAAE

Santa Maria,.....dede 2014

.....
Assinatura do pesquisador responsável

Apêndice B – Instrumento de coleta de dados

Data da coleta dos dados: ___/___/_____

1. Identificação e dados referentes à internação

- SAME: _____
- Nome (sigla): _____
- Data de Nascimento: _____
- Sexo: () M () F
- Data de admissão no serviço: _____
- Data do diagnóstico: _____
- Tempo de internação: _____

2. Dados referentes aos medicamentos prescritos

Nome do medicamento	Dose	Via de administração	Posologia	Horários administrados	Data de inclusão na prescrição	Data de suspensão na prescrição

3. Observações
