

Avaliação de interações medicamentosas potenciais em pacientes oncopediátricos internados

Emanuella de Souza Ribeiro*
Sybelle Christianne Batista de Lacerda Pedrosa*

Resumo

O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento desordenado de células com capacidade de invadir tecidos adjacentes. Na oncologia pediátrica, as interações ocorrem principalmente com medicamentos de suporte prescritos durante o tratamento. Com isso, o presente estudo realizou a revisão da farmacoterapia para identificar e avaliar as interações medicamentosas potenciais (IMP) em pacientes oncopediátricos internados em um hospital público. Analisou-se 203 prescrições de 47 pacientes. Foi identificado 55 IMP no total, sendo 14 IMP diferentes e 1,2 IMP por paciente. A mais prevalente em 47,2% do total (n = 26) foi entre metotrexato e cotrimoxazol. Identificou-se 21 tipos de neoplasias, sendo a mais frequente a leucemia linfoblástica aguda (LLA). A correlação de Spearman foi + 0,71 (p < 0,001), indicando uma forte correlação entre a ocorrência de interações medicamentosas com número de medicamentos prescritos. Na análise de regressão logística multivariada os resultados demonstraram que apresentar LLA e polifarmácia foram os principais fatores associados para ocorrência de IMP. Destaca-se a probabilidade de ocorrência de IMP aumentar 9,7 vezes em pacientes polimedicados IC95% = 4,6-21,4 (p = 0,001) e OR em 12,1; IC95% = 5,8-26,9 em pacientes com LLA comparando os que não apresentam LLA (p = 0,001). Nessa perspectiva, os dados obtidos possibilitam fornecer subsídios para a implementação de estratégias de monitoramento das IMP, bem como de intervenções clínicas que garantam uma terapêutica mais eficaz contribuindo para a segurança dos pacientes oncopediátricos.

Palavras-chave: Antineoplásicos. Câncer. Farmacoterapia. Oncologia.

INTRODUÇÃO

Anualmente, cerca de 20 milhões de cânceres infantis são diagnosticados em todo mundo, com aumento projetado de 30% dos casos para serem identificados e tratados até 2020. Embora o tratamento do câncer infantil esteja sendo otimizado, a doença ainda é a principal causa de mortalidade em crianças e adolescentes na faixa etária de 1 a 19 anos, gerando impacto negativo na economia dos serviços de saúde¹. Segundo o relatório da *The Lancet Oncology Commission on Sustainable Care for Children with Cancer*

(2020), estima que entre 7,6 milhões e 13,7 milhões de crianças serão diagnosticadas com câncer durante o período de 2020-2050 e até 11,1 milhões de óbitos podem ocorrer durante esse período². O câncer infantojuvenil geralmente afeta as células sanguíneas e as dos tecidos de sustentação. Os tipos mais frequentes incluem as leucemias, linfomas e os que acometem o sistema nervoso central³.

Nesse contexto, os pacientes pediátricos são mais vulneráveis à ocorrência de interações medicamentosas (IM) que os

DOI: 10.15343/0104-7809.202145034044

*Universidade Federal do Vale do São Francisco- UNIVASF. PE, Brasil.
E-mail: sybellelacerda@hotmail.com

adultos. Isto ocorre devido a possibilidade de receberem mais de 25 medicamentos durante o internamento hospitalar, reagirem de forma diferente à administração de medicamentos, explicado por mudanças na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos. Além da prescrição de medicamentos *off-label*^{4,5,6}.

A IM é definida como a alteração dos efeitos farmacológicos entre dois ou mais fármacos administrados concomitantemente, podendo resultar no aumento ou diminuição da eficácia terapêutica ou nos eventos adversos causados por tais efeitos, bem como provocar o surgimento de novos efeitos⁷. Quanto à gravidade, as IM são classificadas em: leves, em geral, não requerem alteração na terapia; moderada, a interação pode resultar em deterioração da condição clínica do paciente e/ou exigir mudança na terapia; e severa, a interação pode ser fatal ou exigir intervenção para minimizar ou evitar eventos adversos graves⁸.

Nesse sentido, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs seis metas internacionais para segurança do paciente, sendo a terceira relacionada à segurança na prescrição, no uso e na administração de medicamentos. Em 2017, lançou-se o Terceiro Desafio Global da Segurança do Paciente, tendo como tema *Medication Without Harm* (Medicação sem Danos). Trata-se de uma iniciativa global para reduzir em 50% os danos graves e evitáveis associados a medicamentos em todos os países nos próximos cinco anos⁹.

Apesar de novas estratégias terapêuticas e os avanços nos cuidados de suporte refletidos em melhorias na qualidade de vida dos pacientes oncopediátricos, o elevado número de medicamentos administrados durante o tratamento aumenta o risco de interações medicamentosas¹⁰. Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo determinar a frequência e as características

das interações medicamentosas potenciais na oncologia pediátrica de um hospital público de Petrolina, Pernambuco.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo analítico com abordagem quantitativa realizado na Unidade de Oncologia de um hospital público, localizado em Petrolina, Pernambuco durante o período de junho a dezembro de 2019.

A amostragem foi do tipo não probabilística e o tamanho da amostra foi escolhido por conveniência. A amostra estudada abrangeu o universo das prescrições médicas diárias dos pacientes oncopediátricos, que foram depositadas no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do hospital. Dessa forma, foram considerados os seguintes critérios:

Critérios de inclusão:

- Pacientes de ambos os sexos e menor de 18 anos;
- Tempo de internação na Unidade de Oncologia igual ou superior a 24 horas.

Critérios de exclusão:

- Prescrições com alterações após o horário de entrega.

Os dados foram coletados de pacientes que estiveram internados na Unidade de Oncologia do hospital no período de janeiro a dezembro de 2018 e de janeiro a dezembro de 2019. Selecionou-se apenas prescrições de pacientes oncopediátricos para serem submetidas ao processo de revisão da farmacoterapia.

Em relação as informações do paciente foram contempladas as seguintes variáveis: idade, sexo, diagnóstico, tempo de internação e polifarmácia. Também foi analisado a quantidade total de medicamentos prescritos e a classe terapêutica.

Durante a análise das prescrições os medicamentos foram divididos em: medicamentos antineoplásicos e prescritos para suporte. Os medicamentos foram classificados de acordo com a classificação terapêutica, tendo como referência o *Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index (ATC)*¹¹ e utilizado até o segundo nível. As IMP foram identificadas e avaliadas quanto ao nível de gravidade, evidência científica e mecanismo de ação utilizando a base de dados Micromedex®¹². Foi adotado como polifarmácia a utilização de 5 ou mais medicamentos. Ademais, os diagnósticos dos pacientes oncopediátricos foram classificados segundo o Código Internacional de Doenças (CID-10)¹³.

Os dados foram expressos em distribuição de frequência (absoluta e relativa) e medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio padrão e amplitude interquartil - AITQ). A normalidade das distribuições foi determinada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Foram calculados o coeficiente de correlação de Spearman e o teste Qui-quadrado. Considerou-se as variáveis dependentes: a ocorrência e o

número de interações medicamentosas potenciais. As variáveis independentes (sexo, idade, tempo de internamento, polifarmácia e diagnóstico) que obtiveram um valor de $p \leq 0,05$ na análise univariada foram incluídas no modelo de regressão logística para análise multivariada. No modelo final permaneceram as variáveis que mantiveram um valor de $p < 0,05$. A magnitude da associação foi expressa pelo *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. A análise dos dados foi realizada no *software* RStudio, versão 3.6.1¹⁴.

O projeto atendeu a todas as exigências éticas conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466/2012¹⁵, que contém as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. A coleta de dados foi iniciada somente após apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Vale do São Francisco (CEP-UNIVASF), sendo aprovado sob o nº 3.245.961 e CAAE: 06669419.6.0000.5196. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi dispensado por se tratar de um estudo de revisão de dados secundários.

RESULTADOS

Analisou-se 203 prescrições de 47 pacientes oncopediátricos, sendo a maioria do sexo masculino (66,0%; $n = 31$). A média de idade dos pacientes foi $7,3 \pm 5,1$ anos. A mediana da idade foi 7 anos e a amplitude interquartil foi de 8,5.

No presente estudo, a média de medicamentos prescritos foi 5,95 por prescrição médica. Além disso, foram identificadas 55 IMP no total, sendo 14 IMP de tipos diferentes. Foi observado 1,2 IMP por paciente.

Foi observado 52 tipos de medicamentos

de suporte (MS), prescritos 682 vezes, sendo 14,5 MS por paciente e 3,3 MS por prescrição (Tabela 1). O MS prescrito com maior frequência foi ondansetrona (26,2%; $n = 179$).

Foi observado 24 tipos de medicamentos antineoplásicos (MA), prescritos 526 vezes, sendo 11,2 MA por paciente e 2,6 MA por prescrição (Tabela 1). O MA prescrito com maior frequência foi citarabina (19,9%; $n = 105$).

Os medicamentos prescritos foram apresentados conforme a classificação ATC. Observou-se que o grupo L pertencente aos

antineoplásicos e imunomoduladores foi o mais prevalente, correspondendo a 38,7% (n = 468), seguido do grupo A que atuam no sistema alimentar e metabolismo com 15,8% (n = 191), desta classe os antieméticos e antinauseantes (A04) corresponderam a 14,8% (n = 179). Os fármacos atuantes no sistema nervoso do grupo N, incluindo analgésicos, antiepilépticos e psicoanalépticos corresponderam a 13,1% (n = 159), destes os analgésicos (N02) foram os mais prescritos (n = 154; 12,6%). Os hormônios sistêmicos do grupo H apresentaram 10,9% (n = 132). Os agentes anti-infecciosos para uso sistêmico do grupo J incluindo antibacterianos, antimicóticos e antivirais apresentaram 9,7% (n = 117), sendo a maioria (n = 113; 9,3%) os antibacterianos para uso sistêmico (J01), representando também os mais prevalentes nas IMP identificadas.

Os agentes desintoxicantes para tratamento antineoplásico foram 7,6% (n = 92) do total. Os medicamentos que atuam no sistema respiratório do grupo R, sendo aqueles indicados para tosse e resfriado, bem como os anti-histamínicos para uso sistêmico apresentaram 1,5% (n = 18).

Por fim, os fármacos dermatológicos emolientes e protectores (D02), corresponderam a 0,6% (n = 8). Os agentes que atuam nos órgãos sensoriais e os anticolinérgicos, ambos apresentaram 0,5% (n = 6). Os medicamentos do sistema cardiovascular, incluindo os anti-hipertensivos, diuréticos e os agentes sobre o sistema renina-angiotensina obtiveram 0,5% do total (n = 5).

A Tabela 2 apresenta os resultados das IMP classificadas conforme o mecanismo de ação, gravidade e evidência científica. Foram identificadas 50,9% (n = 28) com mecanismo farmacocinético, o farmacodinâmico resultou em 30,9% (n = 17) e desconhecido em 18,1% (n = 10) das IMP. A maioria das IMP observadas apresentaram gravidade

alta em 90,9% (n = 50) do total, moderada foram 3,6% (n = 2), leve 1,8% (n = 1) e contraindicada 3,6% (n = 2). Quanto ao nível de evidência científica, excelente resultou em 47,2% (n = 26), razoável foi 36,3% (n = 20) e boa representou 16,3% (n = 9) das IMP.

A IMP mais prevalente foi entre metotrexato (MTX) e cotrimoxazol (47,2%; n = 26) (Tabela 3). O medicamento de suporte mais identificado nas IMP foi o cotrimoxazol presente em 40 IMP (72,7%). Por outro lado, o fármaco pertencente ao grupo dos antineoplásicos, o MTX, apresentou-se em 28 IMP (50,9%).

O coeficiente de correlação de Spearman calculado entre o número de interações medicamentosas potenciais e número de medicamentos prescritos foi de + 0,71 (p < 0,001), indicando uma forte correlação entre a ocorrência de interações medicamentosas com número de medicamentos prescritos. A média de tempo de internamento foi 4,1 ± 3,3 dias e a correlação entre o número de medicamentos prescritos e o tempo de internamento observado foi + 0,02 (p = 0,7).

Quanto ao diagnóstico, os resultados foram avaliados segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID-10)¹³, identificou-se 20 tipos de neoplasias incluindo sólidas e hematológicas apresentadas na Tabela 4. O diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) obteve maior frequência (42,5%; n = 20). A maioria dos pacientes corresponde ao sexo masculino com frequência relativa 73,7% (n = 14) e o sexo feminino com 26,3% (n = 5).

No presente estudo, dos 20 pacientes diagnosticados com LLA, 10 pacientes (50,0%) apresentaram pelo menos uma interação medicamentosa potencial em suas prescrições. A presença de polifarmácia foi identificada em 57,6% (n = 117) das prescrições. Quanto ao tempo de internamento, 82,75% (n = 168) apresentaram período maior que 3 dias na unidade oncológica hospitalar. Na análise

de regressão logística multivariada, os resultados demonstraram que apresentar LLA e polifarmácia foram os principais fatores associados para ocorrência de IMP (Tabela 5). Destaca-se a probabilidade de

ocorrência de IMP aumentar 9,7 vezes em pacientes polimedicados IC95% = 4,6-21,4 (p = 0,001) e OR em 12,1; IC95% = 5,8-26,9 em pacientes com LLA comparando os que não apresentam LLA (p = 0,001).

Tabela 1 – Medicamentos de suporte e antineoplásicos mais prescritos. Petrolina, Pernambuco, Brasil, 2019.

| Medicamentos de Suporte | | N | % | ATC |
|------------------------------|-----------------------------------|-----|------|-----|
| 1º | Ondansetrona | 179 | 26,2 | A04 |
| 2º | Dipirona | 148 | 21,7 | N02 |
| 3º | Dexametasona | 95 | 13,9 | H02 |
| 4º | Cotrimoxazol* | 56 | 8,2 | J01 |
| 5º | Cefepima | 34 | 4,9 | J01 |
| 6º | Folinato de cálcio | 31 | 4,5 | V03 |
| 7º | Hidrocortisona (succinato sódico) | 23 | 3,4 | H02 |
| 8º | Dexclorfeniramina | 12 | 1,7 | R06 |
| 9º | Óleo mineral (emulsão) | 8 | 1,2 | D02 |
| 10º | Piperacilina +Tazobactam | 7 | 1,0 | J01 |
| Medicamentos Antineoplásicos | | N | % | ATC |
| 1º | Citarabina** | 105 | 19,9 | L01 |
| 2º | Metotrexato** | 80 | 15,2 | L01 |
| 3º | Mesna | 58 | 11,0 | V03 |
| 4º | Etoposídeo | 52 | 9,8 | L01 |
| 5º | Ifosfamida | 45 | 8,5 | L01 |
| 6º | Dexametasona ** | 36 | 6,8 | L01 |
| 7º | Vincristina | 36 | 6,8 | L01 |
| 8º | Oncaspar (Pegasparase) | 25 | 4,7 | L01 |
| 9º | Ciclofosfamida | 18 | 3,4 | L01 |
| 10º | Carboplatina | 18 | 3,4 | L01 |

*Cotrimoxazol (sulfametoxazol+trimetoprima).

**Inclui a farmacoterapia associada à MADIT (Metotrexato, ARA-C e Dexametasona).

Tabela 2 – Classificação das interações medicamentosas potenciais de acordo com o mecanismo de ação, gravidade e evidência científica respectivamente. Petrolina, Pernambuco, Brasil, 2019.

| CLASSIFICAÇÃO | N | % |
|-----------------------------|----|------|
| MECANISMO DE AÇÃO | | |
| Farmacocinético | 28 | 51,0 |
| Farmacodinâmico | 17 | 31,0 |
| Desconhecido | 10 | 18,0 |
| GRAVIDADE | | |
| Alta | 50 | 91,0 |
| Moderada | 2 | 3,6 |
| Leve | 1 | 1,8 |
| Contraindicado | 2 | 3,6 |
| EVIDÊNCIA CIENTÍFICA | | |
| Excelente | 26 | 47,0 |
| Boa | 9 | 16,5 |
| Razoável | 20 | 36,5 |
| TOTAL | 55 | 100 |

Fonte: Micromedex®.

Tabela 3 – Interações medicamentosas potenciais mais prevalentes classificadas quanto à gravidade, mecanismo de ação, evidência científica e efeito clínico (N = 55). Petrolina, Pernambuco, Brasil, 2019.

| IMP | N | (%) | Mecanismo | Gravidade | Evidência | Efeito clínico |
|-----------------------------------|----|------|-----------------|----------------|-----------|---|
| Metotrexato* e Cotrimoxazol** | 26 | 47,2 | Farmacocinético | Alta | Excelente | Risco aumentado de mielotoxicidade, pancitopenia, anemia megaloblástica |
| 6-Mercaptopurina e Cotrimoxazol** | 7 | 12,7 | Farmacodinâmico | Alta | Razoável | Efeito mielossupressor aditivo |
| Codeína e Ondansetrona | 5 | 9,0 | Farmacodinâmica | Alta | Razoável | Risco de síndrome serotoninérgica |
| Cotrimoxazol** e Ácido fólico | 4 | 7,2 | Desconhecido | Alta | Boa | Aumento da taxa de falha no tratamento |
| Paclitaxel e Cisplatina | 2 | 3,6 | Desconhecido | Alta | Boa | A administração de Paclitaxel após Cisplatina pode diminuir a depuração do Paclitaxel e causar mielossupressão profunda |
| Captopril e Trimetoprima** | 2 | 3,6 | Farmacodinâmica | Contraindicado | Razoável | Aumento do risco de hipercalemia |
| Prednisona e Desmopressina | 2 | 3,6 | Desconhecido | Alta | Razoável | Aumento do risco de hiponatremia grave |
| Prometazina e ondansetrona | 1 | 1,8 | Farmacodinâmico | Alta | Razoável | Risco de prolongamento do intervalo QT |
| Metotrexato e omeprazol | 1 | 1,8 | Farmacodinâmica | Alta | Boa | Risco de toxicidade por MTX |
| Morfina e ondansetrona | 1 | 1,8 | Farmacodinâmico | | Razoável | Risco de causar síndrome serotoninérgica |

Fonte: Micromedex®.

*Inclui a farmacoterapia associada à MADIT (Metotrexato, ARA-C e Dexametasona).

**Cotrimoxazol (Sulfametoxazol+Trimetoprima).

Tabela 4 – Distribuição dos diagnósticos dos pacientes oncopediátricos (N = 47) de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Petrolina, Pernambuco, Brasil, 2019.

| Diagnóstico | CID 10 | N | (%) |
|--|--------|----|------|
| Leucemia linfoblástica aguda | C91.0 | 20 | 42,6 |
| Leucemia mielóide aguda | C92.0 | 4 | 8,6 |
| Histiocitose de células de Langerhans | * | 2 | 4,2 |
| Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal | C64.0 | 2 | 4,2 |
| Neoplasia maligna dos ossos da pelve, sacro e cóccix | * | 2 | 4,2 |
| Outras neoplasias | - | 17 | 36,2 |
| Total | | 47 | 100 |

*Não tem classificação no CID-10.

Tabela 5 – Frequência das variáveis analisadas das prescrições (N = 203). Petrolina, Pernambuco, Brasil, 2019.

| Variável | N | % | p | OR (IC95%) |
|--|-----------|-------------|--------------------|-----------------|
| Sexo | 68 | 33,5 | *0,30 | |
| Feminino | 135 | 66,5 | | |
| Masculino | | | | |
| Tempo de internamento | | | *0,43 | |
| 1 a 3 dias | 37 | 18,2 | | |
| > 3 dias | 116 | 57,1 | | |
| Não definido | 50 | 24,6 | | |
| Polifarmácia | | | *< 0,001 | |
| Sim | 117 | 59,5 | | |
| Não | 86 | 40,4 | | |
| LLA | | | *< 0,001 | |
| Sim | 80 | 39,4 | | |
| Não | 123 | 60,6 | | |
| Prescrições de pacientes com LLA e polifarmácia | | | | |
| Sim | 52 | 25,6 | | |
| Não | 151 | 74,4 | | |
| **LLA | | | < 0,001 | 12,1(5,8 -26,9) |
| **Polifarmácia | | | < 0,001 | 9,7(4,6-21,4) |

*Teste Qui-Quadrado.

** Regressão logística.

DISCUSSÃO

Neste trabalho, identificou-se que ondansetrona foi o medicamento de suporte mais prescrito (24,2%; n = 179). A ondansetrona é um potente antagonista seletivo dos receptores da serotonina (5-HT₃) e atua no bloqueio dos receptores periféricos específicos localizados no trato gastrointestinal e na zona de gatilho quimiorreceptora. Trata-se de um antiemético utilizado na prevenção de náuseas e vômitos induzido por quimioterapia antineoplásica e radioterapia. A falta de atividade antagonista dopaminérgica, diferentemente da metoclopramida, faz o antiemético não apresentar efeitos extrapiramidais e outros efeitos limitantes da dose¹².

O medicamento ondansetrona foi identificado nas IMP entre os analgésicos opioides codeína (9%; n = 5) e morfina (1,8%; n = 1), em ambas a combinação pode causar a síndrome serotoninérgica¹². Os sinais e sintomas quando manifestados, incluem alterações no estado mental (agitação), hiperatividade autonômica (diaforese, midríase, taquicardia ou diarreia) e anormalidades neuromusculares (clônus e hiperreflexia)^{16,17}. Com isso, é indicada a observação cuidadosa do paciente durante o início do tratamento. Se necessário, realizar o ajuste de dose. No surgimento de suspeita da síndrome, deve-se suspender a codeína⁸. Além disso, este antiemético foi observado associado com a prometazina (1,8%; n = 1). Esta IM pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, considera-se relevante monitorar as alterações do eletrocardiograma durante o uso¹⁸.

Outros estudos mostraram a ondansetrona alterando a farmacocinética de medicamentos antineoplásicos em adultos que passaram por transplantes de medula óssea. A área sob a curva de concentração plasmática (ASC) da ciclofosfamida foi menor quando comparada

aqueles que receberam o antiemético proclorperazina. A ASC da cisplatina também foi menor nos pacientes tratados com ondansetrona vs proclorperazina. No entanto, essas diferenças na ASC não se correlacionaram com a sobrevida a longo prazo^{19,20}.

Por outro lado, entre os medicamentos antineoplásicos a citarabina apresentou maior frequência nas prescrições (22,4%; n = 105). O fármaco citarabina (citosina arabinosídeo, ARA-C) tem sido utilizado para o tratamento de leucemia mieloide aguda por mais de 40 anos, constituindo um dos mais efetivos para o tratamento deste tipo de câncer²¹. Além de mielossupressão, apresenta toxicidade neurológica severa em altas doses²². Pode ser utilizado sozinho ou em combinação com outros agentes antineoplásicos, obtendo-se melhores resultados na terapia combinada²³. No tratamento da LLA está incluído no protocolo GBTLI-99 (Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância) para pacientes com baixo e alto risco de recaída, sendo administrado em diferentes etapas²⁴.

No presente estudo não foi identificada nenhuma IMP com citarabina, mas deve-se ter atenção com as associações. A citarabina quando administrada concomitantemente com metotrexato por via intratecal pode aumentar o risco de efeitos neurológicos graves como aracnoidite química, uma síndrome aguda que ocorre horas após a administração, sendo caracterizada por dor de cabeça, dor nas costas, vômitos, febre, meningismo e pleocitose^{25,26}.

Considerando as IMP com os fármacos prescritos, o cotrimoxazol como medicamento de suporte foi identificado em 40 IMP (72,7%). Já o MTX pertencente ao grupo dos antineoplásicos esteve presente em 28 IMP (50,9%), sendo a IMP cotrimoxazol e MTX a mais prevalente do estudo (n = 26; 47,6%). O

cotrimoxazol pode aumentar a concentração plasmática de MTX, produzir nefrotoxicidade, reduzir o metabolismo do folato e causar depuração reduzida do MTX²⁷. De acordo com Micromedex®¹², existe o risco de ocorrer pancitopenia, mielotoxicidade e anemia megaloblástica. Além disso, classifica a IM como grave e recomenda evitar a combinação de MTX (dose não especificada) e cotrimoxazol. Balk *et al.*²⁸, propuseram uma intervenção para doses altas e intermediárias de MTX. O cotrimoxazol foi descontinuado das 48 horas anteriores aos 7 dias após a infusão de MTX, segundo o Dutch Childhood Oncology Group (DOCG) – Diretrizes de Cuidados de Suporte. Nos casos em que a dose do MTX foi baixa, não necessitou de intervenção ou o cotrimoxazol já tinha sido descontinuado²⁸. Adicionalmente, pesquisas recentes não demonstraram evidências de IM entre doses altas de MTX e cotrimoxazol profilático²⁹.

O MTX é um agente antifolato indicado no tratamento de vários tipos de câncer e algumas doenças auto-imunes (incluindo artrite reumatóide). Na oncologia é frequentemente administrado em dose alta (> 1g/m²) e por via intravenosa. Contudo, em doenças auto-imunes é administrado em doses baixas e via oral ou intramuscular³⁰. Sabe-se que a maioria das interações com o MTX abrange o mecanismo de ação farmacocinético e envolve os transportadores de membrana cuja atividade e expressão podem ser alterados³¹. Estudos demonstraram crianças portadoras de leucemia linfoblástica aguda apresentando polimorfismo genético com alta expressão do transportador Polipeptídeo Transportador de Ânion Orgânico (OATP) 1B1 no fígado e isto afetou significativamente a depuração total e a toxicidade gastrointestinal do MTX^{32,33}.

A intoxicação grave por MTX pode ser gerenciada através da administração de um

agente de resgate chamado glucarpidase. Essa enzima hidrolisa o antifolato no soro. A administração de ácido folínico (leucovorin) é outra estratégia de redução dos efeitos tóxicos do MTX, restaurando os níveis de folato reduzidos^{34,35}.

A segunda IMP mais prevalente foi entre 6-mercaptopurina (6-MP) e cotrimoxazol. Esta é uma interação capaz de aumentar o efeito mielossupressor (anemia, leucopenia, trombocitopenia). Em caso de coadministração, deve-se realizar o monitoramento do hemograma completo para sinais de mielossupressão, toxicidade hematológica e/ou renal¹². Ademais, estudos revelaram a redução da absorção da 6-MP pelo cotrimoxazol. Isso foi realizado medindo o nível de um metabólito ativo da 6-MP, o 6-tioguanina em crianças com leucemia linfoblástica, sendo comparada na presença e ausência de cotrimoxazol. Assim, sugerindo que cotrimoxazol pode interferir na absorção e citotoxicidade da 6-MP e, deste modo, alterar o seu efeito antileucêmico³⁶.

O manejo e a prevenção dos problemas relacionados a medicamentos oncológicos são particularmente importantes devido ao custo excessivo, alta toxicidade e estreito índice terapêutico dos antineoplásicos, além do estado de saúde dos pacientes. Portanto, a presença do farmacêutico como membro da equipe multiprofissional é fundamental para resultados clínicos favoráveis, como redução dos efeitos colaterais, melhoria da qualidade de vida dos pacientes e redução nos custos de saúde^{37,38}.

O presente estudo apresenta como limitação a realização da coleta de dados em uma única unidade de oncologia com pacientes em faixa etária de idade variando de 1 a 18 anos. Dessa forma, não é possível extrapolar os dados encontrados para população oncopediátrica hospitalizada com faixas etárias específicas.

CONCLUSÃO

A partir das análises dos resultados, observou-se que pacientes oncopediátricos quando internados em hospital, são suscetíveis a serem acometidos por IMP. Diante disso, destaca-se a relevância da revisão da farmacoterapia no tratamento do câncer para identificar as IMP e, deste modo, contribuir para a definição e desenvolvimento de estratégias junto à equipe multiprofissional que possam impactar positivamente na

prevenção e manejo clínico dessas interações e os seus desfechos negativos em crianças com câncer. Vale ressaltar a importância de uma abordagem individualizada no gerenciamento da farmacoterapia dos pacientes oncopediátricos, bem como os múltiplos problemas de saúde, com enfoque em minimizar o uso desnecessário de medicamentos, diminuir eventos adversos e custos.

REFERÊNCIAS

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG et al. International Incidence of Childhood Cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017 Abr;18 (6):719–731, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
2. Atun R, Bhakta N, Denburg A, Frazier AL, Friedrich P, Gupta S, et al. Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol.* 2017 Abr;21 (4):e185–e224, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30022-X.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer infante juvenil. Inca, 2020 [acessado 2020 Set 14]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil>.
4. Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, Mochizuki C, Weingarten SR. Prevention of pediatric medication errors by hospital pharmacists and the potential benefit of computerized physician order entry. *Pediatrics.* 2007 Jan;119(1):77-85, doi: 10.1542/peds.2006-0034.
5. Morales-Ríos O, Jasso-Gutiérrez L, Reyes-López A, Garduño-Espinosa J, Muñoz-Hernández, O. Potential drug-drug interactions and their risk factors in pediatric patients admitted to the emergency department of a tertiary care hospital in Mexico. *Plos One.* 2018 Jan;13(1):1-14, doi: 10.1371/journal.pone.0190882.
6. Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Fuster Soler JL, Ruíz Merino G, De la Rubia Nieto MA, Espuny Miró A. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm.* 2014 Dez;36:1160–1169, doi: 10.1007/s11096-014-0011-1.
7. Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Rev Esc Enferm.* 2001 Mar;35(1):28-34, doi: <https://doi.org/10.1590/S0080-62342001000100005>.
8. Sharma S, Chhetriand HP, Alam K. A study of potential drug-drug interactions among hospitalized cardiac patients in a teaching hospital in Western Nepal. *Indian J Pharmacol.* 2014 Mar-Abr;46(2):152-156, doi: 10.4103/0253-7613.129303.
9. World Health Organization (WHO). Patient safety: making health care safer. [Internet]. 2017 [Acessado 2018 Dez 15]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255507>.
10. Haidar, C, Jeha, S. Drug interactions in childhood cancer. *Lancet Oncol.* 2011 Jan; 12(1):92–99, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70105-4.
11. World Health Organization (WHO), Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical Index ATC/DDD, 2016. Geneva: WHO; 2016 [acessado 2019 Out 10]. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
12. Micromedex® Healthcare Series: MICROMEDEX. Versão 2.0 [plataforma na internet].
13. Organização Mundial da Saúde (OMS). CID-10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10ª revisão. Brasília: Centro Colaborador da OMS para Classificação de Doenças em Português; 1995.
14. R Development Core Team (2019). R: a Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2013. Disponível em: <https://www.R-project.org>.
15. Plenário do Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Resolução nº 466/2012, publicada no Diário Oficial da União (DOU) em 13 de julho de 2013 [acessado 2020 Ago 25]. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>.
16. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry.* 1991 Jun;148(6):705–13, doi: 10.1176/ajp.148.6.705.
17. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005 Mar;352(11):1112-20, doi: 10.1056/NEJMra041867.
18. Hymel N, Davies M. Evidence-Based Antiemetic Decision Tool for Management of Postoperative Nausea and Vomiting in Patients at High Risk of QT Prolongation and Patients Receiving Neurotransmitter-Modulating Medications. *AANA J.* 2020 Ago;88(4):312-318. PMID: 32718430.
19. Robak T. Clinical pharmacology of ondansetron. *Acta Haematol Pol.* 1993;24(2):103-13.

20. Cagnoni PJ, Matthes S, Day TC, Bearman SI, Shpall EJ, Jones RB. Modification of the pharmacokinetics of high-dose cyclophosphamide and cisplatin by antiemetics. *Bone Marrow Transplant* 1999 Jul;24(1):1-4, doi: 10.1038/sj.bmt.1701832.
21. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N England J Med.* 1999 Set;341:1051-62, doi: 10.1056/NEJM199909303411407.
22. Herzig RH, Hines JD, Herzig GP, Wolff SN, Cassileth PA, Lazarus HM, et al. Cerebellar toxicity with high-dose cytosine arabinoside. *J Clin Oncol.* 1987 Jun;5(6):927-932, doi: 10.1200/JCO.1987.5.6.927.
23. Momparler, RL. Optimization of cytarabine (ARA-C) therapy for acute myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol.* 2013 Ago;2(1):1-5, doi: 10.1186/2162-3619-2-20.
24. Brandalise SR. Comparison of intermittent versus continuous methotrexate plus 6-mp in maintenance regimen for standard risk acute lymphoblastic leukemia in children (GBTLI ALL-99). *J Clin Oncol.* 2007 Jun;25(Suppl.18): 9512-9512, doi: 10.1200/jco.2007.25.18_suppl.9512.
25. Byrnes DM, Vargas F, Dermarkarian C, Kahn R, Kwon D, Hurley J, Schatz JH. Complications of Intrathecal Chemotherapy in Adults: Single-Institution Experience in 109 Consecutive Patients. *J Oncol.* 2019 Mai;2019: 4047617, doi: 10.1155/2019/4047617.
26. Kwong YL, Yeung DYM, Chan JCW. Intrathecal chemotherapy for hematologic malignancies: drugs and toxicities. *Ann Hematol.* 2009 Mar;88(3):193-201, doi: 10.1007/s00277-008-0645-y.
27. Cudmore J, Seftel M, Sisler J, Zarychanski R. Methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole: toxicity from this combination continues to occur. *Can Fam Physicians.* 2014 Jan;60(1):53-6.
28. Balk TE, van der Sijs IH, van Gelder T, Janssen JJB, van der Sluis IM, van Leeuwen RWF, and Engels FK. Drug-drug interactions in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Jul;64(7), doi: 10.1002/pbc.26410.
29. Watts CS, Sciasci JN, Pauley JL, Panetta JC, Pei D, Cheng C, Christensen CM, Mikkelsen TS, Pui CH, Jeha S, Relling MV. Prophylactic trimethoprim sulfamethoxazole does not affect pharmacokinetics or pharmacodynamics of methotrexate. *Pediatr Hematol Oncol J.* 2016 Ago;38(6):449-52, doi: 10.1097/MPH.0000000000000606.
30. Chabner B, Roberts Jr TG. Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer.* 2005 Jan;5(1):65-72, doi: 10.1038/nrc1529.
31. Levêque D, Santucci R, Gourieux B, Herbrecht R. Pharmacokinetic drug-drug interactions with methotrexate in oncology. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011 Nov;4(6):743-50, doi: 10.1586/ecp.11.57.
32. Trevino LR, Shimasaki N, Yang W, Panetta JC, Cheng C, Pei, D, et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol.* 2009 Dez;27(35):5972-78, doi: 10.1200/JCO.2008.20.4156.
33. Lopez-Lopez E, Martín-Guerrero I, Ballesteros J Piñan MA, Garcia-Miguel P, Navajas A, et al. Polymorphisms of the SLCO1B1 gene predict methotrexate related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Out;57(4):612-19, doi: 10.1002/pbc.23074.
34. Crom WR. Methotrexate. In: *A Clinician's Guide to Chemotherapy Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* *J Natl Cancer Inst* 1999 Fev;91(3):283-4, doi: 10.1093/jnci/91.3.283.
35. Buchen S, Ngampolo D, Melton RG, Hasan C, Zoubek A, Henze G, et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer.* 2005;92(3):480-87, doi: 10.1038/sj.bjc.6602337.
36. Rees CA, Lennard L, Lilleyman JS, Maddocks JL. Disturbance of 6-mercaptopurine metabolism by cotrimoxazole in childhood lymphoblastic leukaemia. *Cancer Chemoth Pharm.* 1984;12(2):87-9, doi: 10.1007/BF00254595.
37. Duarte NC, Barbosa CR, Tavares MG, Dias LP, Souza RN, Moriel P. Clinical oncology pharmacist: Effective contribution to patient. *J Oncol Pharm Pract.* 2019 Out;25(7):1665-1674, doi: 10.1177/1078155218807748.
38. Farrag DK, Sabri NA, Tawfik AS, Shaheen, SM. Evaluation of the clinical effect of pharmacist intervention. *E J Oncol Pharm.* 2020 Jan-Mar;3(1):e23, doi: 10.1097/OP9.000000000000023.

Recebido em setembro de 2020.
Aceito em janeiro de 2021.