

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA

CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

**VARIÁVEIS ASSOCIADAS A RISCO DE
INCOMPATIBILIDADES MEDICAMENTOSAS EM
PRESCRIÇÕES DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
PORTADORES DE NEOPLASIA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MAITÊ TELLES DOS SANTOS

Porto Alegre, Brasil

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA

CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

**VARIÁVEIS ASSOCIADAS A RISCO DE
INCOMPATIBILIDADES MEDICAMENTOSAS EM
PRESCRIÇÕES DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
PORTADORES DE NEOPLASIA**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Lauro José Gregianin

Porto Alegre, Brasil

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

20/12/2017

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. William Wegner

(Escola de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Profa. Dra. Maria Cristina Werlang

(Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre)

Prof. Dr. Paulo José Cauduro Maróstica

(Departamento de Pediatria/ PPGSCA, Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

CIP - Catalogação na Publicação

Santos, Maitê Telles dos
VARIÁVEIS ASSOCIADAS A RISCO DE
INCOMPATIBILIDADES MEDICAMENTOSAS EM PRESCRIÇÕES DE
CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE NEOPLASIA /
Maitê Telles dos Santos. -- 2017.
59 f.
Orientador: Lauro José Gregianin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Incompatibilidade de Medicamentos. 2. Serviço
Hospitalar de Oncologia. 3. Infusões Intravenosas.
4. Pediatria. 5. Segurança do Paciente. I. Gregianin,
Lauro José, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos pacientes e familiares da Oncologia Pediátrica do HCPA que muito me ensinam sobre coragem, força e amor.

AGRADECIMENTOS

Ao meu querido orientador *Prof. Lauro Gregianin* pela oportunidade em realizar o mestrado e por estar presente em todas as etapas desta trajetória. Agradeço pelo incentivo, pelo entusiasmo, pela dedicação e principalmente pela amizade de sempre.

Ao meu grande amigo *Bruno Rocha*, pela colaboração super importante neste trabalho, por me ajudar desde o planejamento do projeto e pela paciência em todos os momentos.

As queridas bolsistas *Gabriela e Débora* que foram incansáveis e dedicadas na ajuda da coleta de dados.

A toda equipe da Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela grande parceria e pelo lindo trabalho realizado todos os dias com tanto carinho e dedicação.

A minha mãe *Meri* e meu padrasto *Romário* que são meus grandes incentivadores em todos os projetos profissionais e pessoais. Por estarem sempre ao meu lado e por vibrarem comigo nesta conquista.

Ao meu amor *Fernando* por me acompanhar e incentivar em todos os momentos. Pela paciência, carinho e amor que foram fundamentais nesta trajetória.

A Deus por me guiar pelo melhor caminho.

RESUMO

Objetivo: Avaliar as potenciais incompatibilidades medicamentosas em prescrições de oncologia pediátrica e identificar possíveis fatores de risco para sua ocorrência. **Método:** Estudo transversal que avaliou as prescrições de pacientes da oncologia pediátrica em um hospital universitário terciário no período de dezembro de 2014 a dezembro de 2015. A associação entre as variáveis e o risco de potenciais incompatibilidades entre os medicamentos intravenosos foi determinada pelo teste t de *Student* e Qui – quadrado de Person considerando significativo para $p < 0,05$. Calculou-se o *Odds Ratio* com intervalo de confiança de 95% de cada medicamento que apresentou diferença estatisticamente significativa no teste de qui quadrado para diferenças entre proporções. **Resultados:** Foram avaliadas 385 prescrições. A média de idade dos 124 pacientes foi 9,22 anos (DP = $\pm 5,10$), sendo 50,65% do sexo masculino. O diagnóstico e o motivo da internação mais frequentes foram, respectivamente, as leucemias (27,30%) e a administração de quimioterapia (36,10%). O cateter totalmente implantado (*portocath*) foi o acesso venoso mais utilizado, em 61,30% dos pacientes. Em 87,5% das prescrições havia a possibilidade de ocorrência de alguma incompatibilidade e foram encontradas 2108 incompatibilidades medicamentosas ao total, sendo 300 diferentes combinações entre dois medicamentos. Maior idade, diagnóstico, motivo de internação e tipo de acesso venoso apresentaram-se como fatores de risco para potencial de incompatibilidades ($p < 0,05$). Entre os medicamentos que apresentaram maior risco para potenciais incompatibilidades medicamentosas estão o ácido fólico, bicarbonato de sódio, cefepime, difenidramina, dimenidrinato, hidrocortisona e ondansetron com *Odds Ratio* significativo. **Conclusões:** A possibilidade de incompatibilidade medicamentosa em prescrições de pacientes oncológicos pediátricos é frequente. A identificação dos fatores de risco e o manejo preventivo podem contribuir na segurança do paciente e no uso racional de

medicamentos nesta população.

Palavras-chave: Incompatibilidade de Medicamentos; Serviço Hospitalar de Oncologia; Infusões Intravenosas; Pediatria; Segurança do Paciente.

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to evaluate the potential drug incompatibilities in pediatric oncology and to identify possible risk factors for its occurrence. **Method:** This cross-sectional study evaluated the prescriptions of patients admitted to the pediatric oncology unit of a tertiary university hospital from December 2014 to December 2015. The association between the variables and the risk of potential incompatibilities between intravenous drugs was determined by the Student t test and the Chi - square of Person considering significant for $p < 0.05$. The Odds Ratio was calculated with a confidence interval of 95% of each drug that presented statistically significant difference in the chi-square test for differences between proportions. **Results:** 385 prescriptions were evaluated. The mean age of the 124 patients was 9.22 years ($SD = \pm 5.10$), and 50.65% were male. The most frequent diagnosis and reason for hospitalization were leukemias (27.30%) and administration of chemotherapy (36.10%). Totally implanted catheters (*port-a-cath*) was the most used venous access, in 61.30% of the patients. In 87.5% of the prescriptions there was the possibility of some incompatibility and 2108 drug incompatibilities were found in total, occurring 300 different combinations between two medicines. Age, diagnosis, reason for hospital admission and type of venous access were found as risk factors for incompatibilities ($p < 0.05$). The drugs that presented the highest risk for potential incompatibilities are folic acid, sodium bicarbonate, cefepime, diphenhydramine, dimenhydrinate, hydrocortisone and ondansetron with significant Odds Ratio. **Conclusions:** The possibility of drug incompatibility in prescriptions of pediatric oncologic patients is frequent. The identification of risk factors and the preventive measures can contribute to patient safety and rational use of medicines in this population.

Key words: Drug Incompatibility; Oncology Service; Intravenous infusions; Pediatric; Patient Safety.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fatores de risco para potencial de incompatibilidades medicamentosas	51
Tabela 2 – Prevalências das principais IM entre dois medicamentos intravenosos e o tipo de incompatibilidade.....	53
Tabela 3 – Variáveis relacionadas às IM encontradas	54
Tabela 4 – Medicamentos prescritos e o risco associado ao potencial de incompatibilidades medicamentosas	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHRQ	Agência de Pesquisa e Qualidade em Saúde
CFE	Conselho Federal de Farmácia
CRF-SP	Conselho Regional de Farmácia de São Paulo
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HOPA	<i>Hematology/Oncology Pharmacy Association</i>
IM	Incompatibilidades Medicamentosas
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MS	Ministério da Saúde
NPT	Nutrição Parenteral Total
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
POP	Procedimentos Operacionais Padrões
PPAG	<i>Pediatric Pharmacy Advocacy Group</i>
RAM	Reação Adversa a Medicamento
SAMIS	Serviço de Arquivo Médico
SBRAFH	Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar
TCTH	Transplante de Células Tronco-Hematopoiéticas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 CÂNCER.....	16
2.2 CÂNCER INFANTO-JUVENIL.....	16
2.3 FARMÁCIA HOSPITALAR.....	18
2.4 FARMACÊUTICO CLÍNICO.....	18
2.4.1 Atuação do farmacêutico clínico na oncologia	19
2.4.2 Atividades do farmacêutico clínico em oncologia	20
2.4.2.1 <i>Conciliação medicamentosa</i>	20
2.4.2.2 <i>Análise da prescrição</i>	21
2.4.2.3 <i>Monitoramento de reações adversas a medicamentos</i>	22
2.4.2.4 <i>Orientação Farmacêutica</i>	23
2.4.2.5 <i>Análise de Interações Medicamentosas</i>	24
2.4.2.6 <i>Análise de Incompatibilidades Medicamentosas</i>	25
2.4.2.6.1 <i>Prevenção das Incompatibilidades Medicamentosas</i>	26
3 JUSTIFICATIVA	27
4 OBJETIVOS	28
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	28
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	28
5 METODOLOGIA	29
5.1 DELINEAMENTO.....	29
5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	29

5.2.1 Critérios de inclusão	29
5.2.2 Critérios de exclusão	30
5.3 COLETA DE DADOS	30
5.4 VARIÁVEIS	31
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
6 ASPECTOS ÉTICOS	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
7 ARTIGO ORIGINAL	37
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
9 ANEXOS	57
9.1 FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	57
9.2 TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS	59

1 INTRODUÇÃO

O Câncer infanto-juvenil corresponde entre 2% e 3% de todos os tumores malignos, sendo considerado raro, quando comparado com os tumores de adulto. Apesar de sua incidência em crianças e adolescentes ser relativamente baixa em relação a outras morbidades, sua natureza agressiva determina um número significativo de óbitos, sendo considerada a 2ª causa de morte neste grupo etário (INCA, 2015).

O tratamento deve ser realizado preferencialmente em centros de alta complexidade com condições e estrutura adequadas e inclui basicamente três modalidades terapêuticas, quimioterapia, cirurgia e radioterapia. O esquema de tratamento é instituído de acordo com o diagnóstico e estágio da doença, permitindo alcançar índices de cura próximo dos 80%, considerando todas as neoplasias. Entre estas três modalidades, os medicamentos quimioterápicos estão indicados para praticamente todos os pacientes, sendo utilizado isoladamente ou em associação, para explorar o máximo do seu efeito antineoplásico. Entretanto, além do potencial efeito tóxico associado aos quimioterápicos, também existe a possibilidade de interações com outros medicamentos, necessitando em algumas situações a redução ou até mesmo suspensão das doses, o que limitaria seu efeito antineoplásico com repercussões na sobrevivência do paciente (GREENE; HARRIS, 2012). As incompatibilidades medicamentosas são reações físicas ou químicas resultantes do contato entre dois ou mais fármacos *in vitro*, ou seja, antes da efetiva administração intravenosa. Isto ocorre quando são associados na mesma seringa, equipo ou frasco, e devem ser alvo de atenção do profissional que atende essa população de pacientes (TAXIS, 2003; TRISSEL, 2005).

Os farmacêuticos clínicos que atuam na oncologia desempenham um papel importante na equipe multiprofissional com seus conhecimentos, práticas e habilidades referentes à assistência ao paciente com câncer (HOPA, 2014).

Dentre as atividades que podem ser desenvolvidas pelos farmacêuticos clínicos na oncologia focadas na segurança do paciente, destaca-se a avaliação das incompatibilidades medicamentosas, objetivando o uso racional dos fármacos utilizados.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CÂNCER

O câncer é uma das doenças mais antigas e uma das principais causas de óbito nos dias de hoje, sendo considerado um problema de saúde pública. Corresponde a um grupo de mais de 100 doenças e caracteriza-se principalmente pelo crescimento desordenado de células, originado por condições multifatoriais, como características hereditárias, hábitos de vida, fatores ambientais e exposição a agentes carcinogênicos (INCA, 2015).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) mais de 14 milhões de pessoas desenvolvem câncer todos os anos, e a tendência é que este número deva aumentar para mais de 21 milhões de pessoas em 2030 em todo o mundo. A cada ano, 8,8 milhões de pessoas morrem de câncer, sendo que, a maioria das mortes ocorre em países de baixa e média renda (OMS, 2017).

No Brasil, a estimativa para os anos de 2016-2017 é de 600 mil novos casos de câncer no período (INCA, 2015).

2.2 CÂNCER INFANTO-JUVENIL

O câncer infanto-juvenil que acomete crianças e adolescentes entre 0 e 19 anos representa um conjunto de doenças com características próprias, relacionadas aos perfis histopatológicos e ao comportamento clínico. É considerada uma doença rara (2% a 3% dos tumores malignos na maioria das populações) e apresenta curtos períodos de latência, maior agressividade, porém com melhores respostas aos tratamentos e consideradas, geralmente, de bom prognóstico (INCA, 2015).

Em países desenvolvidos, o óbito por neoplasias é considerado a segunda causa de mortes na infância (4% a 5%), enquanto que em países em desenvolvimento esta taxa diminuiu (1%) em decorrência da maior mortalidade associada às doenças infecciosas. No Brasil, em 2013, foram contabilizados 2.800 óbitos em crianças e adolescentes por câncer, sendo caracterizada como a segunda maior causa de morte, sendo a primeira relacionada a causas externas. O câncer, portanto, configura-se como a doença de maior letalidade nesta população. Os tumores mais frequentes entre crianças e adolescentes são leucemias e linfomas (25% a 35% das neoplasias nessa faixa etária), seguidas de tumores embrionários (20%) e tumores do sistema nervoso central (8% a 15%). Estimam-se, para o Brasil, nos anos de 2016 - 2017, ocorrerão aproximadamente 12.600 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até os 19 anos (INCA, 2015).

O tratamento do câncer infanto-juvenil inclui diferentes modalidades, dependendo do tipo histológico e extensão local, regional ou sistêmica ao diagnóstico. A doença pode ser tratada com cirurgia, e/ou radioterapia, e/ou tratamento sistêmico com medicamentos quimioterápicos, isoladamente ou em combinações, devendo seguir as orientações dos protocolos assistenciais nacionais ou internacionais reconhecidos (GREENE; HARRIS, 2012).

Considerando que as crianças têm maior taxa de filtração, depuração renal e metabolismo hepático que os adultos, é possível tratá-los com doses mais altas dos quimioterápicos, elevando assim sua chance de resposta ao tratamento nos casos em que esta estratégia está indicada. Os tratamentos quimioterápicos em altas doses seguidos de transplante com Células Tronco-Hematopoiéticas (TCTH) estão, também, entre as opções de tratamento indicados para alguns pacientes portadores de neoplasias reconhecidamente de pior prognóstico (PPAG, 2015).

Entretanto, entre os efeitos indesejáveis da quimioterapia observamos seu potencial tóxico agudo e tardio, assim como a possibilidade de ocorrer interações com outros medicamentos. Nestas situações é necessário considerar a redução ou até mesmo suspensão das doses, o que limitaria seu efeito antineoplásico com repercussões na sobrevida do paciente (GREENE; HARRIS, 2012).

2.3 FARMÁCIA HOSPITALAR

A Farmácia Hospitalar é uma unidade clínica, administrativa e econômica dirigida por farmacêuticos habilitados. Tem como objetivo contribuir no processo de cuidado à saúde, visando a melhora da qualidade da assistência prestado ao paciente, por meio do uso seguro e racional de medicamentos e produtos para saúde (FERRACINI; BORGES FILHO, 2005; SBRAFH, 2017).

A atuação do farmacêutico hospitalar deve focar a economia da saúde, por meio de técnicas modernas de controle de custos, além de ações economicamente viáveis e soluções sustentáveis para a instituição hospitalar. Dentre as atribuições dos farmacêuticos hospitalares estão o planejamento, aquisição, armazenamento, distribuição e descarte de medicamentos, além das atividades clínicas de acompanhamento e orientação aos pacientes (SBRAFH, 2017).

2.4 FARMACÊUTICO CLÍNICO

A Resolução nº 585, de 2013, do Conselho Federal de Farmácia (CFF), define a farmácia clínica como área da farmácia voltada à ciência e prática do uso racional de medicamentos, na qual os farmacêuticos prestam cuidado ao paciente, de forma a otimizar a

farmacoterapia, promover saúde e bem-estar e prevenir doenças. Desta forma, o farmacêutico clínico é o profissional que participa ativamente na assistência ao paciente e está inserido na equipe multiprofissional (CFF, 2013).

Para o desenvolvimento da farmácia clínica, o farmacêutico deve possuir conhecimentos técnicos que abrangem a farmacologia e farmacoterapia, farmacotécnica, farmacocinética e farmacodinâmica, fisiologia, interpretação de exames laboratoriais, além de visão sistêmica, foco nos desfechos clínicos, curiosidade e facilidade para trabalhar em equipe (CRF-SP, 2015; STORPIRTIS *et al.*, 2008).

2.4.1 Atuação do farmacêutico clínico na oncologia

Os farmacêuticos clínicos que atuam na oncologia desempenham um papel importante na equipe multiprofissional com seus conhecimentos, práticas e habilidades referentes à assistência ao paciente com câncer (HOLLE; MICHAUD, 2014).

A atuação dos farmacêuticos deve ter como intuito prestar atenção farmacêutica aos pacientes oncológicos. De acordo com a proposta do Consenso de Atenção Farmacêutica publicada em 2002. Atenção Farmacêutica pode ser entendida como:

“um modelo de prática farmacêutica desenvolvida no contexto da assistência farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida” (OPAS, 2002, p. 16-17).

Um estudo norte-americano que analisou a inserção do farmacêutico clínico em uma equipe multidisciplinar de oncologia verificou que o farmacêutico melhorou os serviços prestados a estes pacientes, desenvolvendo formulários de pedidos padronizados, protocolos de atendimento e tratamento, aprimorou os processos de distribuição, administração e

monitoramento e assim diminuiu em 45% os erros totais relacionados a medicamentos (CHUNG *et al.*, 2011).

No estudo de Tuffaha e Koopmans (2011) realizado na Jordânia que desenvolveu e implementou um método para caracterizar as atividades dos farmacêuticos clínicos em um centro de oncologia verificou que as intervenções farmacêuticas realizadas foram mais frequentes na unidade de oncologia pediátrica e que as principais intervenções farmacêuticas foram relacionadas a terapêutica e segurança dos medicamentos.

2.4.2 Atividades do farmacêutico clínico em oncologia

Os farmacêuticos clínicos que atuam em equipes multiprofissionais de oncologia podem desenvolver diversas atividades focadas na segurança do paciente (HOPA, 2014).

A segurança do paciente é um ponto essencial na qualidade do cuidado e tem como objetivo promover uma assistência segura aos pacientes. Em 1º de abril de 2013 foi instituído o Programa Nacional de Segurança do Paciente que tem por objetivo principal contribuir para a qualificação do cuidado em saúde em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional. Dentre as práticas recomendadas destaca-se a implementação do protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos, onde as atividades dos farmacêuticos clínicos estão diretamente relacionadas a este tema (MS, 2013; SBRAFH, 2017).

2.4.2.1 Conciliação medicamentosa

A conciliação medicamentosa é o processo de revisão do regime completo de medicamentos de um paciente, através do qual se cria uma lista dos medicamentos utilizados

pelo paciente em período imediatamente anterior à internação hospitalar, incluindo dose, horários e via de administração dos mesmos (AHRQ, 2017; ANACLETO *et al.*, 2010).

O objetivo da conciliação medicamentosa é evitar ou minimizar erros de transcrição, omissão, duplicidade terapêutica e interações medicamentosas. Quando discrepâncias nas prescrições médicas são identificadas através da conciliação medicamentosa, os médicos assistentes são informados e, se necessário, as prescrições são adequadas. (CHAN *et al.*, 2015; DERSCH-MILLS *et al.*, 2015).

Considerando que os pacientes oncológicos usualmente apresentam prescrições complexas, visto que recebem um grande número de medicamentos, e que são diferenciados pela gravidade da doença e presença de comorbidades, é fundamental realizar a conciliação medicamentosa para estes pacientes (LINDENMEYER *et al.*, 2013).

Em estudo brasileiro conduzido por Schuch *et al* (2013), foram analisadas as conciliações medicamentosas de 144 pacientes internados em uma unidade de oncologia pediátrica. Dos 485 medicamentos em uso prévio pelos pacientes, 197 (41%) apresentaram discrepância com a prescrição da internação e dentre estes, 68 (14%) das discrepâncias foram consideradas não intencionais. Em outro estudo norte-americano foram analisadas 100 conciliações medicamentosas, nas quais foram identificadas 309 discrepâncias, sendo todas corrigidas pelo farmacêutico clínico responsável (PROVINE *et al.*, 2014).

2.4.2.2 Análise da prescrição

Na avaliação das prescrições médicas o farmacêutico coleta os seguintes dados dos pacientes: idade, peso, altura, sexo, a história clínica, as indicações terapêuticas dos medicamentos prescritos, dose, posologia e via de administração, além de possíveis

duplicidades terapêuticas ou interações medicamentosas e alternativas terapêuticas mais adequadas e disponíveis na instituição (REIS *et al.*, 2013) .

A avaliação da prescrição médica pelo farmacêutico visa garantir o uso correto dos medicamentos e representa um elo de comunicação com a equipe assistencial. Além disso, ao avaliar as prescrições, os farmacêuticos podem ter maior interface na prescrição adequada e na promoção do uso racional dos medicamentos (REIS *et al.*, 2013; ROTHSCHIL *et al.*, 2010).

Em oncologia é indispensável a avaliação da prescrição médica, pois a administração inadequada de doses altas ou de via de administração incorreta de alguns citostáticos pode ter como consequência a ocorrência de toxicidades graves, podendo em alguns casos evoluir para morte do paciente. As não conformidades presentes nas prescrições dos pacientes oncológicos podem ser catastróficas em função da estreita margem terapêutica dos medicamentos antineoplásicos (FABIÁ *et al.*, 2005; OLIBONI; CAMARGO, 2009).

2.4.2.3 Monitoramento de reações adversas a medicamentos

Reação Adversa a Medicamento (RAM) é descrita como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas” (EDWARDS; ARONSON, 2000).

Em oncologia o monitoramento das reações adversas é importante, visto que a maioria dos antineoplásicos está associada ao desenvolvimento de reações conhecidas, devido ao seu mecanismo citotóxico de ação que atinge de igual forma células tumorais e saudáveis (LOUREIRO *et al.*, 2013; RUGGIERO *et al.*, 2013).

Estudo brasileiro de Cazé *et al* (2015) realizado em uma unidade de oncologia pediátrica apresentaram os dados do monitoramento dos farmacêuticos clínicos das reações adversas. Em um ano foram notificadas 87 RAM sendo que 21% foram relacionadas à antineoplásicos e em 27% dos casos foi considerada grave.

2.4.2.4 Orientação Farmacêutica

A adesão ao tratamento é uma questão complexa, e pode determinar consequências significativas, alterando consideravelmente os resultados esperados com um tratamento proposto (TEBBI, 1993). A falta de adesão ao tratamento medicamentoso é um problema reconhecido em pacientes pediátricos e adolescentes, onde as taxas de não adesão relatadas variam de 25% a 60% (MATSUI, 1997).

Nos pacientes pediátricos oncológicos a não adesão pode determinar consequências graves, como aumento do risco de recidiva da doença, necessidade de re-internações hospitalares e ocorrência de sintomas indesejáveis (WINNICK *et al.*, 2005; ALSOUS *et al.*, 2017).

Os farmacêuticos clínicos aplicam seus conhecimentos em educação ao paciente, contribuindo para adesão ao tratamento medicamentoso e resultando, possivelmente, em melhora da qualidade de vida dos mesmos (SKOWRON *et al.*, 2011; ERKU *et al.*, 2017).

Ribed *et al* (2016) analisaram um programa espanhol de cuidados farmacêuticos para pacientes oncológicos em uso de quimioterápicos orais. O estudo destacou que os pacientes que receberam a orientação farmacêutica sobre a indicação do medicamento, dose, exames laboratoriais necessários, via de administração, interações com medicamentos e alimentos e reações adversas através de material educativo impresso, tiveram um aumento na adesão ao tratamento de 20% e tiveram alta taxa de satisfação com este serviço.

2.4.2.5 Análise de Interações Medicamentosas

Interação Medicamentosa é definida como a alteração dos efeitos farmacológicos de um medicamento originado pela administração prévia ou simultânea de outro medicamento, alimento, bebida, plantas medicinais ou substâncias químicas. Em alguns casos os efeitos destas interações podem ser benéficos ao paciente, porém a grande maioria das interações é indesejável, podendo causar redução ou perda do efeito terapêutico desejado e/ou aumento de toxicidade inesperada (LISBOA, 2006).

É frequente a ocorrência de interações medicamentosas entre os pacientes oncológicos, pois devido à natureza desta condição clínica, é comum o uso de um elevado número de medicamentos para tratamento da doença e controle dos sintomas. Além disso, os pacientes oncológicos apresentam fatores que podem contribuir para aumentar o risco de interações medicamentosas, como a absorção prejudicada pela presença de mucosite, além de metabolização e excreção dos fármacos, alteradas por disfunções hepáticas e renais (SCRIPTURE, 2006; RIECHELMANN *et al.*, 2007).

O estudo espanhol de Lopez *et al* (2014) analisou a incidência de interações medicamentosas clinicamente significantes identificadas por farmacêuticos clínicos em um centro de oncologia. Dos 75 pacientes analisados, 41% apresentaram alguma interação medicamentosa, sendo que os principais medicamentos envolvidos foram os antineoplásicos e antieméticos. Em outro estudo espanhol, Espinosa *et al* (2014) analisaram 150 prescrições de pacientes de uma unidade onco-hematologia pediátrica e verificaram a prevalência de 51,3% de interações medicamentosas clinicamente relevantes.

2.4.2.6 Análise de Incompatibilidades Medicamentosas

As Incompatibilidades Medicamentosas (IM) são reações físicas ou químicas entre dois ou mais fármacos *in vitro*, ou seja, antes da efetiva administração intravenosa, quando são associados na mesma seringa, equipo ou frasco (TAXIS, 2003; TRISSEL, 2005).

As reações físicas normalmente são visíveis, pela apresentação de precipitação, mudança de cor ou produção de gás. Por outro lado, a identificação das reações químicas requer técnicas analíticas que demonstrem perda significativa dos componentes ativos durante o processo de mistura dos fármacos (KANJI *et al.*, 2010).

As consequências de uma incompatibilidade medicamentosa podem resultar na diminuição da eficácia e segurança da terapia administrada, inativação dos fármacos, formação de um novo composto ativo, inócuo ou tóxico e alterações organolépticas da cor, consistência, turvação, precipitação e formação de cristais (TRISSEL, 2005). Há relatos na literatura de embolia pulmonar fatal relacionada à infusão de medicamentos incompatíveis e falha mecânica dos cateteres de acesso venoso (KANJI *et al.*, 2010; HILL *et al.*, 1996; TANIGUCHI *et al.*, 1998).

As IM devem ser foco de atenção particularmente na população de pacientes de unidades pediátricas, pois além deste grupo de indivíduos possuem limitado número de vias de acesso venoso, como por exemplo, o cateter totalmente implantado (*portocath*) com apenas uma via de administração para todos os medicamentos intravenosos, eles necessitam de um número relativamente grande de medicamentosas e ainda da necessidade de reposição hídrica (ZENK, 1987; LEFF, 1987; SANTEIRO *et al.*, 1992).

2.4.2.6.1 Prevenção das Incompatibilidades Medicamentosas

Uma das alternativas para a prevenção das IM é a adoção de Procedimentos Operacionais Padrões (POP) com orientações específicas para a administração dos medicamentos. Estudo alemão realizado em uma unidade de terapia intensiva demonstrou que a adoção de um POP com a orientação a respeito da necessidade de administração de dois antimicrobianos de forma separada de todos os outros medicamentos e velocidade de administração lenta, reduziu as incompatibilidades de 1,9% para 0,5% (BERTESCHE *et al.*, 2008).

Outra opção para a prevenção das IM é a avaliação de todos os medicamentos da prescrição buscando identificar as possíveis incompatibilidades entre eles. O resultado desta análise é apresentado através de tabelas cruzadas com as informações de compatibilidade entre os medicamentos intravenosos (SANTOS *et al.*, 2013; HUDDLESTON *et al.*, 2000). Estudo francês realizado em uma unidade de terapia intensiva demonstrou que a aplicação de tabelas contendo as informações de compatibilidades de antimicrobianos reduziu em 10% a possível ocorrência de incompatibilidades medicamentosas (CAMUT *et al.*, 2007).

Até o momento os autores não encontraram estudos específicos em unidades de oncologia pediátrica a respeito de incompatibilidades medicamentosas.

3 JUSTIFICATIVA

Em unidades de oncologia pediátrica, os pacientes usualmente recebem grande quantidade de medicamentos intravenosos, entretanto devido ao número reduzido de vias de acesso existe um risco maior de ocorrer incompatibilidades medicamentosas, podendo representar prejuízo ao paciente. A atuação do farmacêutico clínico torna-se fundamental na detecção e prevenção destas incompatibilidades, garantido a segurança na administração dos medicamentos.

Considerando que na nossa realidade o número de farmacêuticos atuantes em unidades de oncologia pediátrica ainda é reduzido, é necessário identificar as características dos pacientes e seus medicamentos com maior risco de apresentarem incompatibilidades medicamentosas e desta forma direcionar a atuação do farmacêutico clínico.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Analisar as variáveis associadas a maior risco de incompatibilidades medicamentosas em pacientes de uma unidade de oncologia pediátrica.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever as características gerais dos pacientes (idade, gênero, diagnóstico oncológico, motivo de internação, tipo de acesso venoso, número de vias do acesso venoso, prescrição de NPT)
- Verificar o número de medicamentos endovenosos prescritos para serem administrados “fixos” e “sintomáticos” por paciente;
- Verificar a prevalência de incompatibilidades medicamentosas;
- Verificar o tipo de incompatibilidade (não testada, variável, física ou química);
- Verificar associação entre as incompatibilidades medicamentosas e variáveis relacionadas à condição clínica dos pacientes e do tratamento.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Estudo transversal realizado na Unidade de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no município de Porto Alegre/RS. Esta unidade de internação dispõe de 25 leitos destinados a pacientes pediátricos atendidos pelas equipes do Serviço de Oncologia Pediátrica e Hematologia Pediátrica.

5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Para cálculo de tamanho de amostra foi utilizada a prevalência de 50% (considerado pior cenário, pois não há dados na literatura sobre a prevalência de incompatibilidades medicamentosas nas prescrições da oncologia pediátrica), precisão de 5% e nível de confiança de 95%. Desta forma, retrospectivamente foram selecionados 385 prescrições de pacientes com idade entre 0 e 17 anos e 11 meses que foram internados na Unidade de Oncologia Pediátrica.

5.2.1 Critérios de inclusão

Foi analisada a prescrição referente ao terceiro dia de internação dos pacientes e que tenham ao menos dois medicamentos intravenosos prescritos. É importante considerar que no primeiro e segundo dias de internação pode não haver medicamentos endovenosos prescritos.

5.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas as prescrições com apenas um medicamento injetável no terceiro dia de internação. O medicamento dipirona não foi analisado, pois não tem seu uso autorizado em alguns países e desta forma não consta na base de dados utilizada.

5.3 COLETA DE DADOS

Para seleção das prescrições foi solicitado um relatório dos pacientes que tiveram internação nesta unidade ao Serviço de Arquivo Médico (SAMIS) do HCPA durante o período de dezembro de 2015 a dezembro de 2014.

As prescrições médicas foram acessadas através do sistema de prontuários eletrônicos do HCPA e os dados foram coletados utilizando um formulário de coleta de dados (Anexo 1) desenvolvido para esta pesquisa, contendo as seguintes informações: idade e sexo do paciente, motivo de internação, tipo de acesso venoso, número de vias do acesso venoso, diagnóstico oncológico do paciente, número de medicamentos endovenosos prescritos, número de medicamentos endovenosos “fixos” e “sintomáticos” prescritos, número total de cruzamentos por prescrição, número de compatibilidades, número de incompatibilidades “variáveis”, número de incompatibilidades “não testadas”, número de incompatibilidades físicas, número de incompatibilidades químicas e se havia prescrição de Nutrição Parenteral Total (NPT).

As incompatibilidades medicamentosas foram verificadas através da base de dados *Drugdex – Thomsom Micromedex*, acessado através do portal de pesquisa *Periódicos Capes*.

Com os dados obtidos foi verificado se existe associação entre a presença de incompatibilidades e as variáveis analisadas.

5.4 VARIÁVEIS

Segue abaixo a relação dos dados coletados de acordo com a categoria da variável.

Variáveis demográficas: sexo e data de nascimento.

Variáveis relativas à internação: motivo de internação, diagnóstico oncológico, tipo de acesso venoso, número de vias de acesso e se havia prescrição de NPT.

Variáveis relativas aos medicamentos endovenosos prescritos: número de medicamentos endovenosos, número de medicamentos endovenosos “fixos” e “sintomáticos”.

Variáveis relativas às incompatibilidades: número total de cruzamentos por prescrição, número de compatibilidades, número de incompatibilidades “variáveis”, incompatibilidades “não testadas”, incompatibilidades físicas e incompatibilidades químicas.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados em banco de dados no programa Microsoft Office Excel e foram analisados com o programa SPSS 20.0. A igualdade de proporções das variáveis categóricas foi analisada pelo teste estatístico qui-quadrado de Pearson (com correlação de continuidade para Tabelas 2x2) e as comparações de médias das variáveis numéricas contínuas foram realizadas por meio do teste t de Student.

Calculou-se o *Odds Ratio* com intervalo de confiança de 95% de cada medicamento que apresentou diferença estatisticamente significativa no teste de qui quadrado para diferenças entre proporções.

Os testes estatísticos foram realizados para um nível de significância $\alpha = 0,05$.

6 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número 15-0583.

Para obtenção dos dados provenientes do prontuário eletrônico, foi assinado o Termo de Compromisso para Utilização de Dados (Anexo 2).

Os dados obtidos foram utilizados somente para esta pesquisa e serão armazenados durante cinco anos e após serão destruídos conforme a Resolução 466/2012.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY (AHRQ). **Patient safety primers: medication reconciliation.** PSNet, june 2017. Disponível em: <<http://psnet.ahrq.gov/primer.aspx?primerID=1>>. Acesso em: 19 set. 15.

ALSOUS, M.; *et al.* Adherence to 6-Mercaptopurine in children and adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. **PLoS One.** 6;12(9):e0183119, 2017.

ANACLETO, T. A.; *et al.* Erros de medicação – Farmácia hospitalar. **Pharmacia Brasileira.** 24p. 2010.

BERTESCHE, T. *et. al.* Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. **Am J Health-Syst Pharm.** v. 65, n. 19, p. 1834-1840, 2008.

CAMUT, A.; *et al.* Amelioration des pratiques d'administration des antibiotiques injectables: proposition et e 'valuation d'un guide de compatibilite physico-chimique. [Improvement of antibiotics infusion practices: proposition and evaluation of a good practices' guide]. **J Pharm Clin.** v.26, n.3, p. 143–150, 2007.

CAZÉ, M. O.; *et al.* Reações Adversas a Medicamentos em unidade de oncologia pediátrica de Hospital Universitário. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde.** São Paulo, v.6 n.3, p. 34-38 jul./set. 2015.

CHAN, C. *et al.* Medication reconciliation in pediatric cardiology performed by a pharmacy technician: a prospective cohort comparison study. **Can J Hosp Pharm,** Vol. 68, n. 1, p. 8-15, 2015.

CHUNG, C.; COLLINS, A.; CUI, N. Development and implementation of an interdisciplinary oncology program in a community hospital. **Am J Health Syst Pharm,** 68 (18) p. 1740-1747, 2011.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013.** Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>>. Acesso em: 10 nov 2017.

CONSELHO REDIONAL DE FARMÁCIA (CRF-SP). **Cartilha de Farmácia Clínica.** Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 1ª Ed. 44p, 2015.

DERSCH-MILLS, D.; HUGEL, K.; NYSTROM, M. Completeness of information sources used to prepare best possible medication histories for pediatric patients. **Can J Hosp Pharm,** Vol. 64, n. 1, p. 10-15, 2015.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet.** Out;356, p. 1255-59, 2000.

ERKU, D. A.; *et al.* The impact of pharmacist-led medication therapy management on medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study. **Pharm Pract** (Granada). Jul-Sep;15(3), p. 1026, 2017.

ESPINOSA, M. A. F. P.; *et al.*; Pharmacoepidemiological study of drug–drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm*, 36: ç1160–1169, 2014.

FABIÁ, A. S.; *et al.* Pharmaceutical validation as a process of improving the quality of antineoplastic treatment. **J Oncol Pharm Practice**, 11, p. 45-50, 2005.

FERRACINI, F. T., BORGES FILHO, M. *Prática Farmacêutica no Ambiente Hospitalar: do Planejamento à Realização*. Ed. Atheneu, São Paulo, 2005.

GREENE, R. J.; HARRIS, N. D. **Doenças neoplásicas - Patologia e terapêuticas para farmacêuticos**: Bases para a prática da farmácia clínica. Porto Alegre: Artmed, p. 638-693, 2012.

HEMATOLOGY/ONCOLOGY PHARMACY ASSOCIATION (HOPA): **Recommended Adult Immunization Schedule: 2013 Updates**. Volume 11(2), p. 1-6, 2014.

HILL, S. E.; HELDMAN, L. S.; GOO, E. D. Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. **J Parenter Enteral Nutr.** V. 20, p. 81-87, 1996.

HOLLE, L.M.; MICHAUD, L.B. Oncology Pharmacists in Health Care Delivery: Vital Members of the Cancer Care Team. **Journal of Oncology Practice.** v. 10 (3), 2014.

HUDDLESTON, J; HAY, L.; EVERETT, J. A. Patient-specific compatibility tables for the pediatric intensive care unit. **Am J Health Syst Pharm.** v.57, n.24, p. 2284–2285, 2000.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Incidência de câncer no Brasil**. Coordenação de Prevenção e Vigilância Estimativa 2016, Rio de Janeiro, 2015.

KANJI, S.; *et al.* Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. **Crit Care Med.** V. 38, n.9, pp. 1890-8, 2010.

LEFF, R; ROBERTS, R. J. Problems in drug therapy for pediatric patients. **Am J Hosp Pharm.** v. 44, p. 65-70, 1987.

LINDENMEYER, L. P.; GOULART, V.P.; HEGELE, V. Reconciliação medicamentosa como estratégia para a segurança do paciente oncológico – Resultados de em estudo piloto. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, São Paulo, v.4 n.4 51-55, 2013.

LISBOA, S; M. L. Interações e Incompatibilidades Medicamentosas. **In: Gomes, MJVM, Reis AMM. Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Atheneu; p. 147-156, 2006.

LOPEZ, M. C.; *et al.* Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience. **Int J Clin Pharm.** Dec;36(6), 1251-1259, 2-14, 2014.

LOUREIRO, C. V.; *et al.* Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, 4(1), p. 17-21, 2013.

MATSUI, D. M. Drug compliance in pediatrics: clinical and research issues. **Pediatric Clinics of North America**, 44, p. 1-14, 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Portaria n. 529, de 1 de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Ministério da Saúde: Brasília, 2013.

OLIBONI, L. S.; CAMARGO, A. L. Validação da prescrição oncológica. O papel do Farmacêutico na prevenção de erros de medicação. **Rev HCPA**, 29(2), 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Guide to cancer early diagnosis**. Geneva: World Health Organization; 2017.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta** / Adriana Mitsue Ivama; *et al.* Brasília (DF), 24p. 2002.

PEDIATRIC PHARMACY ADVOCACY GROUP (PPAG). **Advanced pediatric Therapeutic**. Hematology and Oncology. Memphis, 2015. PPAG, p. 409-418, 2015.

PROVINE, A. D.; *et al.* Establishment and Evaluation of Pharmacist-Managed Admission Medication History and Reconciliation Process for Pediatric Patients. **J Pediatr Pharmacol Ther**, Vol. 19, n.2, p. 98-102, 2014.

REIS, W. C. T.; *et al.* Análise das intervenções de farmacêuticos clínicos em um hospital de ensino terciário do Brasil. **Einstein**, 11(2), p. 190-196, 2013.

RIBED, A.; *et al.* Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. **Int J Clin Pharm.** 2016 Apr;38(2), p. 280-288, 2016.

RIEHELMANN, R. P.; *et al.* Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. **J Natl Cancer Inst**, 99(8): 592-600, 2007.

ROTHSCHIL, J. M.; *et al.* Medication errors recovered by emergency department pharmacists. **Ann Emerg Med**, 55(6), p. 513-21, 2010.

RUGGIERO, A.; *et al.* Incidence, clinical features and management of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs in children with cancer. **Eur J Clin Pharmacol**, 69, p. 1739-1746, 2013.

SANTEIRO, M. L.; STROMQUIST, C.; COPPOLA, L. Guidelines for continuous infusion medications in the neonatal intensive care unit. **Ann Pharmacother**. v. 26, p. 671-674, 1992.

SANTOS, M. T.; *et al.* Instrumento para avaliação de compatibilidades em Y na administração intravenosa de medicamentos em unidades de terapia intensiva. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**. v.4, n.3, p. 34-37, 2013.

SCHUCH, A. Z.; *et al.* Reconciliação de medicamentos na admissão em uma unidade de oncologia pediátrica. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, Vol. 4, n. 2, p. 35 – 39, 2013.

SCRIPTURE, C. D.; FIGG, W. D. Drug interactions in cancer therapy. **Nat Rev Cancer**, 2006; 6, p. 546-58, 2006.

SKOWRON, A.; POLAK, S.; BRANDYS, J. The impact of pharmaceutical care on patients with hypertension and their pharmacists. **Pharm Pract** (Granada); 9(2), p. 110-115, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR (SBRAFH). Padrões Mínimos para Farmácia Hospital, 3 edição, São Paulo, 2017.

STORPIRTIS, S.; MORI, A. L. P. M.; YOCHIV, A.; *et al.* **Ciências Farmacêuticas: Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica**. Ed. Guanabara. Rio de Janeiro, 2008.

TANIGUCHI, T.; YAMAMOTO, K.; KOBAYASHI, T. Precipitate formed by thiopentone and vecuronium causes pulmonary embolism. **Can J Anaesth**. V. 45, p. 347-351, 1998.

TAXIS, B. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. **BMJ**, v 326, p. 684-687, 2003.

TEBBI C. K. Treatment compliance in childhood and adolescence. **Cancer**, 71(10 Suppl), p. 3441-3449, 1993.

TRISSEL, L. A. **Handbook on injectable drugs**, 13 ed. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists; 2005.

TUFFAHA, H. W.; KOOPMANS, S. M. Development and implementation of a method for characterizing clinical pharmacy interventions and medication use in a cancer Center. **J Oncol Pharm Practice**, 18(2) p. 180-185, 2011.

WINNICK, S.; LUCAS, D. O.; HARTMAN, A. L.; TOLL D. How do you improve compliance? **Pediatrics**, 115, p. e718–e724, 2005.

ZENK, K. E. Intravenous drug delivery in infants with limited IV access and fluid restriction. **Am J Hosp Pharm**. v. 44, p. 2542-2545, 1987.

7 ARTIGO ORIGINAL

Potenciais incompatibilidades medicamentosas em prescrições na oncologia pediátrica

Incompatibilidades medicamentosas em oncologia pediátrica

Maitê Telles dos Santos¹, Bruno Simas da Rocha², Gabriela Wunsch Lopes³, Débora Kempf da Silva⁴, Lauro José Gregianin⁵

¹Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS. mtsantos@hcpa.edu.br - Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1898136976772772>

² Mestre em Epidemiologia, Farmacêutico Clínico, HCPA. bsrocha@hcpa.edu.br - Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3340947601054772>

³ Aluna de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS - gabrielawnl@gmail.com

⁴ Aluna de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS - debora.kempf.silva@gmail.com

⁵ Doutor em Medicina, Professor do Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4649055021444914>

Conflito de interesse: nada a declarar.

Autor para correspondência: Maitê Telles dos Santos, Rua Ramiro Barcelos 2350 sala 935. Telefone (51) 3359.8866, mtsantos@hcpa.edu.br

Contagem total das palavras do texto: 2.546

Contagem total das palavras do resumo: 249

Número de tabelas e figuras: 4 tabelas

Resumo

Objetivo: Avaliar potenciais incompatibilidades medicamentosas em prescrições de oncologia pediátrica e identificar possíveis fatores associados ao risco para sua ocorrência.

Método: Estudo transversal que avaliou as prescrições em um hospital universitário terciário no período de dezembro de 2014 a dezembro de 2015. A associação entre as variáveis e o risco de potenciais incompatibilidades entre os medicamentos foi determinada pelo teste t de *Student* e Qui – quadrado de Person considerando significativo para $p < 0,05$. Calculou-se o *Odds Ratio* com intervalo de confiança de 95% de cada medicamento. **Resultados:** Foram avaliadas 385 prescrições. A média de idade dos 124 pacientes foi 9,22 anos (DP = $\pm 5,10$), sendo 50,65% do sexo masculino. O diagnóstico e o motivo da internação mais frequentes foram as leucemias (27,30%) e a administração de quimioterapia (36,10%). O cateter totalmente implantado foi o acesso venoso mais utilizado, em 61,30% dos pacientes. Em 87,5% das prescrições havia a possibilidade de ocorrência de alguma incompatibilidade e foram encontradas 2108 incompatibilidades ao total, sendo 300 diferentes combinações entre dois medicamentos. Idade, diagnóstico, motivo de internação e tipo de acesso venoso apresentaram-se como fatores de risco para potencial de incompatibilidades ($p < 0,05$). Entre os medicamentos que apresentaram maior risco para potenciais incompatibilidades estão o ácido fólico, bicarbonato de sódio, cefepime, difenidramina, dimenidrinato, hidrocortisona e ondansetron com *Odds Ratio* significativo. **Conclusões:** A possibilidade de incompatibilidade medicamentosa em prescrições de pacientes oncológicos pediátricos é frequente. A identificação dos fatores de risco pode contribuir na segurança do paciente e no uso racional de medicamentos nesta população.

Palavras-chave: Drug Incompatibility; Oncology Service; Intravenous infusions; Pediatric; Patient Safety.

Introdução

O câncer infanto-juvenil que acomete crianças e adolescentes entre 0 e 19 anos representa um conjunto de doenças com características próprias, relacionadas aos perfis histopatológicos e ao comportamento clínico. É considerada uma doença rara, representando 2% a 3% dos tumores malignos, apresenta curtos períodos de latência, maior agressividade, porém com melhores respostas aos tratamentos e consideradas, geralmente, de bom prognóstico¹.

O tratamento do câncer infanto-juvenil inclui diferentes modalidades, dependendo do tipo histológico e extensão local, regional ou sistêmica ao diagnóstico. A doença pode ser tratada com cirurgia, e/ou radioterapia, e/ou tratamento sistêmico com medicamentos quimioterápicos, isoladamente ou em combinações, devendo seguir as orientações dos protocolos assistenciais nacionais ou internacionais reconhecidos².

Os medicamentos antineoplásicos estão indicados em praticamente todos os tratamentos, entretanto, entre os efeitos indesejáveis da quimioterapia observamos seu potencial tóxico agudo e tardio, assim como a possibilidade de ocorrer interações e incompatibilidades com outros medicamentos. Nestas situações é necessário considerar a redução ou até mesmo suspensão das doses, o que limitaria seu efeito antineoplásico com repercussões na sobrevida do paciente².

As incompatibilidades medicamentosas (IM) são reações físicas ou químicas entre dois ou mais fármacos *in vitro*, ou seja, antes da efetiva administração intravenosa, quando são associados na mesma seringa, equipo ou frasco^{3,4}.

As reações físicas normalmente são visíveis, pela apresentação de precipitação, mudança de cor ou produção de gás. Por outro lado, a identificação das reações químicas requer técnicas analíticas que demonstrem perda significativa dos componentes ativos durante o processo de mistura dos fármacos⁵.

As consequências de uma IM podem resultar na diminuição da eficácia e segurança da terapia administrada, inativação dos fármacos, formação de um novo composto ativo, inócuo ou tóxico e alterações organolépticas da cor, consistência, turvação, precipitação e formação de cristais⁴. Há relatos de embolia pulmonar fatal relacionada à infusão de medicamentos incompatíveis e falha mecânica dos cateteres de acesso venoso^{5,6,7}.

As IM devem ser foco de atenção particularmente na população de pacientes de unidades pediátricas, pois este grupo de indivíduos possuem limitado número de vias de acesso venoso, como por exemplo, o cateter totalmente implantado (*portocath*) com apenas

uma via de administração para todos os medicamentos intravenosos, também necessitam de um número relativamente grande de medicamentos e ainda da necessidade de reposição hídrica^{8,9,10}.

Os farmacêuticos clínicos que atuam na oncologia desempenham um papel importante na equipe multiprofissional com seus conhecimentos, práticas e habilidades referentes à assistência ao paciente com câncer¹¹. Entre as atividades que podem ser desenvolvidas pelos farmacêuticos clínicos na oncologia focadas na segurança do paciente, destaca-se a avaliação das incompatibilidades medicamentosas, objetivando o uso racional dos fármacos utilizados.

Diante disto, o objetivo deste trabalho foi avaliar as potenciais incompatibilidades medicamentosas de uma unidade de oncologia pediátrica e identificar possíveis fatores de risco para sua ocorrência.

Métodos

Desenho do estudo: Trata-se de um estudo do tipo transversal realizado em Unidade de Oncologia Pediátrica de um Hospital Universitário Terciário do Sul do Brasil.

População e amostra: Para cálculo de tamanho de amostra foi utilizada a prevalência de 50% (considerado pior cenário, pois não há dados na literatura sobre a prevalência de incompatibilidades medicamentosas nas prescrições da oncologia pediátrica), precisão de 5% e nível de confiança de 95%. Desta forma, retrospectivamente foram selecionados 385 prescrições de pacientes com idade entre 0 e 17 anos e 11 meses que foram internados na Unidade de Oncologia Pediátrica durante o período de dezembro de 2014 a dezembro de 2015.

Critérios de inclusão e exclusão: Foi analisada a prescrição referente ao terceiro dia de internação dos pacientes que possuíam ao menos dois medicamentos intravenosos prescritos. É importante considerar que no primeiro e segundo dias de internação pode não haver medicamentos endovenosos prescritos. O medicamento dipirona não foi analisado, pois não tem seu uso autorizado em alguns países e desta forma não consta na base de dados utilizada para avaliar a IM.

Coleta dos dados: As prescrições médicas foram acessadas através do sistema de prontuários eletrônicos do hospital. Os dados foram coletados utilizando um formulário de coleta de

dados, contendo as seguintes informações: idade e sexo do paciente; motivo de internação; tipo de acesso venoso; número de vias do acesso venoso; diagnóstico oncológico do paciente descrito em prontuário; número de medicamentos endovenosos prescritos, número de medicamentos endovenosos “fixos” e “sintomáticos” prescritos; número total de cruzamentos por prescrição; número de compatibilidades; número de incompatibilidades variáveis; número de incompatibilidades não testadas; número de incompatibilidades físicas; número de incompatibilidades químicas e se havia prescrição de nutrição parenteral total (NPT).

As incompatibilidades medicamentosas foram verificadas através da base de dados *Drugdex – Thomsom Micromedex*, acessado através do portal de pesquisa *Periódicos Capes*¹².

Destaca-se que não foi possível observar se houve a incompatibilidade, mas somente detectada a potencialidade de sua ocorrência durante a análise das prescrições.

Análise Estatística: Os dados foram digitados em banco de dados no programa *Microsoft Office Excel* e foram analisados com o programa SPSS 20.0. A igualdade de proporções das variáveis categóricas foi analisada pelo teste estatístico qui-quadrado de Pearson (com correção de continuidade para Tabelas 2x2) e as comparações de médias das variáveis numéricas contínuas foram realizadas por meio do teste t de Student.

Calculou-se o *Odds Ratio* com intervalo de confiança de 95% de cada medicamento que apresentou diferença estatisticamente significativa no teste de qui quadrado para diferenças entre proporções. Também foi calculado o *Odds Ratio* ajustado para idade.

Os testes estatísticos foram realizados para um nível de significância $\alpha = 0,05$.

Aspectos Éticos: O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número 15-0583.

Resultados

Foram analisadas 385 prescrições de 124 pacientes no período do estudo. A média de idade dos pacientes foi 9,22 anos (desvio padrão 5,10), sendo 50,65% do sexo masculino. Em relação ao diagnóstico dos pacientes, a leucemia foi a doença mais frequente, representando 27,30% dos casos, seguidos em ordem decrescente pelo osteossarcoma (18,20%), linfoma (9,90%), retinoblastoma (6,75%), sarcomas de Ewing e sinovial (5,72%), rabdomiossarcoma (5,45%), tumor de wilms (3,11%), meduloblastoma (2,33%), neuroblastoma (2,33%), neoplasia fusocelular (2,07%) e ainda não havia diagnóstico oncológico definido em 9,90%

dos casos no momento da coleta dos dados (Tabela 1).

O motivo mais frequente de internação foi para administração de quimioterapia (36,10%), seguido de febre e infecção (15,32%), realização de cirurgias – incluindo inserção de cateteres (15,06%), investigação diagnóstica (9,87%), realização de exames (8,31%), transplante de células tronco – hematopoiéticas (2,34%), diarreia e/ou vômito (2,86%), manejo de dor (2,60%), entre outros (Tabela 1).

A respeito do tipo de acesso venoso, o cateter totalmente implantado (*portocath*) foi utilizado em 61,30% dos casos, seguido do cateter venoso central de inserção periférica - PICC (16,10%), acesso periférico (15,32%), duplo lúmen (4,93%) e Hickmann (2,33%). Em 92,73% dos casos os acessos venosos utilizados tinham uma via de administração e duas vias em 7,27%. Houve prescrição de NPT em apenas 0,52% dos casos.

A Tabela 1 apresenta resultados que indicam que idade, diagnóstico, motivo de internação e tipo de acesso venoso apresentaram-se como fatores de risco para potencial de incompatibilidades, pois apresentaram diferença estatisticamente significativa no teste de Qui quadrado para as proporções e teste t de Student.

Em 87,5% das prescrições avaliadas havia a possibilidade de ocorrência de alguma IM e foram encontradas ao total 2108 incompatibilidades medicamentosas, sendo 300 diferentes incompatibilidades entre dois medicamentos intravenosos. A Tabela 2 apresenta a prevalência das principais incompatibilidades, bem como o tipo de IM encontrada.

A respeito das variáveis relativas às incompatibilidades, a média do total de medicamentos foi maior nas prescrições com IM, bem como a média de medicamentos “fixos”, medicamentos “sintomáticos”, total de cruzamentos, total de compatibilidades e estas diferenças entre as médias foi estatisticamente significativa, como observado na Tabela 3.

Para os medicamentos que apresentaram diferença estatisticamente significativa no teste de qui quadrado para proporções, foi calculado o *Odds Ratio* para confirmar o risco de incompatibilidades destes medicamentos individualmente. Os medicamentos ácido folínico, bicarbonato de sódio, cefepime, difenidramina, dimenidrinato, hidrocortisona e ondansetron apresentaram-se como fármacos com maior risco para potenciais IM (Tabela 4).

Discussão

Este estudo foi desenvolvido para identificar as possíveis IM em prescrições da oncologia pediátrica e desta forma evidenciar as questões relacionadas à segurança na administração dos medicamentos intravenosos. É importante destacar que existem poucos estudos a respeito de IM, sendo mais escassos em pediatria. Do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a tratar sobre IM em oncologia pediátrica. A identificação dos possíveis fatores de risco para ocorrência das IM poderá auxiliar a atuação dos farmacêuticos clínicos na oncologia pediátrica.

Os dados epidemiológicos da população envolvida no estudo mostram-se de acordo com as estatísticas nacionais para esta faixa etária, com predominância das leucemias (27,30% dos casos), seguidos dos osteossarcomas (18,20%) e linfomas (9,90%). A maior prevalência em meninos também está em concordância com os dados brasileiros¹.

Os motivos das internações se assemelham a outro estudo realizado em uma unidade de oncologia pediátrica onde observamos que a realização de quimioterapia foi a principal causa de internação (36,10% vs 67,5%), seguido das complicações referente ao tratamento como febre e infecções (15,32% vs 24,8% dos casos)¹³. Os motivos das internações apresentaram-se como fatores de risco para a ocorrência de IM, sendo uma informação importante para o farmacêutico clínico priorizar as prescrições dos pacientes para análise das IM. Destaca-se que as internações para realização de quimioterapia e manejo de complicações requerem o uso de medicamentos intravenosos e desta forma, as IM devem ser uma preocupação para este grupo de pacientes.

O tipo de acesso venoso mais frequente em nosso estudo foi o cateter totalmente implantado (*portocath*) utilizado em 61,32% dos casos. Este acesso venoso central de longa permanência é comumente utilizado em oncologia, devido o conforto que promove por evitar que o paciente seja puncionado seguidamente para infusão de medicamentos, principalmente nos pacientes que necessitam de tratamentos prolongados¹⁴. Em 61,4% das prescrições de pacientes portadores de cateter totalmente implantado (*portocath*), foi identificado possibilidade de IM. Um estudo publicado em 2014 verificou que as IM representaram a maioria dos problemas relacionados à administração intravenosa de medicamentos em pacientes de um hospital geral. Observou-se, também, que a maioria das incompatibilidades ocorreu em pacientes que possuíam acesso central em comparação aos que possuíam acesso periférico¹⁵.

A prescrição de NPT ocorreu em apenas 0,52% dos casos. A baixa frequência de uso

de NPT pode ser explicada devido a sua indicação ser somente para os casos de impossibilidade de via oral ou enteral a médio e longo prazo e ter como objetivo oferecer as condições favoráveis para o plano terapêutico mantendo as funções vitais dos indivíduos¹⁶. Nosso estudo analisou somente a prescrição do terceiro dia de internação, onde a indicação de NPT é incomum nesta etapa.

Foi observada a possibilidade ocorrência de IM em 87,5% das prescrições avaliadas. O número de medicamentos nas prescrições com IM foi significativamente maior do que nas prescrições em que não foi observado IM (média de 5,63 vs 2,81 medicamentos/prescrição), sendo assim um fator de risco para ocorrência de IM, de acordo com o esperado. Este dado se assemelha a um estudo realizado em UTI Pediátrica que verificou que o número de medicamentos prescritos (>3 medicamentos) foi fator de risco para ocorrência de IM¹⁷.

As IM são classificadas em quatro categorias. A denominada “não testada” ocorre quando não há dados na literatura sobre a combinação de dois determinados medicamentos. Nestas situações, por questão de segurança se recomenda que não sejam administrados de forma concomitante. Por definição, a categoria “variável” ocorre quando a compatibilidade entre dois medicamentos dependerá do tipo do diluente utilizado e/ou da concentração dos fármacos envolvidos. As categorias, “física” e “química”, ocorrem quando a incompatibilidade compreende uma reação física ou química, respectivamente¹². Neste estudo foi identificado um número maior de incompatibilidades da categoria denominada “não testada” em relação às outras categorias, sendo observada neste grupo uma média de 3,69 incompatibilidades por prescrição. Este dado é semelhante ao estudo de Leal e colaboradores de 2016, que também observou maior prevalência de incompatibilidades do tipo “não testada”¹⁷.

A principal possibilidade de incompatibilidade identificada foi entre dois antieméticos, dimenidrinato e ondansetron, verificada em 65,19% das prescrições. Esta alta prevalência ocorre devido aos antieméticos serem comumente prescritos para pacientes em tratamento quimioterápico, pois náuseas e vômitos são efeitos adversos frequentes e debilitantes impactando diretamente na qualidade de vida dos pacientes¹⁸. Os antieméticos são aconselháveis desde o primeiro ciclo de tratamento e também utilizados como profilaxia para o vômito antecipatório nas demais etapas do tratamento¹⁹.

Outra incompatibilidade frequente foi entre os medicamentos dimenidrinato e a solução de cloreto de potássio 10% + cloreto de sódio 20% + glicose (33,77% das prescrições). Esta solução é frequentemente prescrita para pacientes pediátricos, pois tem a finalidade de reposição e/ou manutenção hídrica, sendo utilizada para manter a homeostase

corporal dos pacientes em jejum, ofertando as quantidades necessárias de água e eletrólitos para repor as perdas devidas aos processos fisiológicos como diurese, suor, evacuações e respiração²⁰.

A presença dos medicamentos ácido fólico, bicarbonato de sódio, cefepime, difenidramina, dimenidrinato, hidrocortisona e ondansetron nas prescrições propiciaram a ocorrência das possíveis IM, sendo considerados fármacos com maior risco para potenciais IM.

O envolvimento dos medicamentos ondansetron, dimenidrinato e difenidramina pode ser explicado por serem os mais frequentes nas prescrições (83,89%, 74,30% e 56,10% respectivamente) e considerados incompatíveis entre si. Da mesma forma que a solução de cloreto de potássio 10% + cloreto de sódio 20% + glicose foi frequentemente prescrita (51,94% das prescrições) e é incompatível com o dimenidrinato, outro fármaco prescrito com maior frequência.

O ácido fólico e bicarbonato de sódio apresentaram-se como medicamentos com maior risco para a ocorrência de IM, estes são incompatíveis entre si e constituem parte do tratamento do osteossarcoma²¹ sendo esta doença a segunda mais frequente na população deste estudo (18,20% dos casos). O medicamento ácido fólico é usado como um antídoto do metotrexato, que bloqueia a conversão do ácido fólico a tetrahidro-folato por ligação à enzima dihidrofolato redutase e é indicado após 24 horas da infusão de metotrexato. O bicarbonato de sódio é utilizado para alcalinização da urina, facilitando a excreção do metotrexato²¹.

O medicamento cefepime constava em 16,62% das prescrições e apresentou-se com maior risco para ocorrência de IM. O uso do medicamento cefepime em oncologia pediátrica é preconizado nos casos de neutropenia febril, sendo uma complicação frequente decorrente dos períodos de imunossupressão medular pós-tratamento quimioterápico^{22,23}.

As IM merecem atenção de todos os profissionais envolvidos no cuidado aos pacientes. Os farmacêuticos clínicos podem contribuir na prevenção das IM através de algumas estratégias. Adoção de procedimentos operacionais padrão (POP) com orientações específicas para administração dos medicamentos, análise das prescrições informando os resultados das compatibilidades através de tabelas cruzadas e o treinamento da enfermagem em relação ao preparo e administração dos medicamentos^{17,24,25,26,27}.

Este estudo apresentou alguns fatores limitantes, principalmente pelo delineamento retrospectivo. O principal deles consistiu no fato de que a análise restringiu-se somente aos medicamentos prescritos, não sendo observado se esses medicamentos foram de fato administrados concomitantemente e assim ocasionando uma IM. O delineamento transversal e

a não inclusão da dipirona nas análises por não constar na base de dados utilizada, foram outras limitações do estudo. Pesquisas adicionais são necessárias para melhor entendimento do problema relacionado às IM, principalmente estudos que avaliem laboratorialmente as IM atualmente consideradas como “não testadas”.

Este estudo demonstrou que a possibilidade de ocorrência de IM é frequente na prática da administração de medicamentos intravenosos em oncologia pediátrica e devem ser foco de atenção dos profissionais na segurança de uso dos medicamentos.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015.
2. Greene RJ, Harris ND. Doenças neoplásicas. Patologia e terapêuticas para farmacêuticos: Bases para a prática da farmácia clínica. Porto Alegre: Artmed, 2012. 638-693.
3. Taxis B. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ*, v 326, p. 684-687, 2003.
4. Trissel LA. Handbook on injectable drugs, 13 ed. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists; 2005.
5. Kanji S, Lam J, Johanson C, Singh A, Goddard R, Fairbairn J. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Crit Care Med*. V. 38, n.9, pp. 1890-8, 2010.
6. Hill SE, Heldman LS, Goo ED. Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *J Parenter Enteral Nutr*. V. 20, pp. 81-87, 1996.
7. Taniguchi T, Yamamoto K, Kobayashi T. Precipitate formed by thiopentone and vecuronium causes pulmonary embolism. *Can J Anaesth*. V. 45, pp. 347-351, 1998.
8. Zenk KE. Intravenous drug delivery in infants with limited IV access and fluid restriction. *Am J Hosp Pharm*. v. 44, pp. 2542-5, 1987.
9. Leff R, Roberts RJ. Problems in drug therapy for pediatric patients. *Am J Hosp Pharm*.v. 44, pp. 65-70, 1987.

10. Santeiro ML, Stromquist C, Coppola L. Guidelines for continuous infusion medications in the neonatal intensive care unit. *Ann Pharmacother.* v. 26, pp.671-4, 1992.
11. Hematology/Oncology Pharmacy Association (HOPA) [internet]. Recommended Adult Immunization Schedule: 2013 Updates. V. 11, 2014. [cited 2017 Nov 20]. Available from: www.hoparx.org/uploads/files/2013/HOPA13_ScopeofPracticeBk.pdf.
12. Micromedex Solutions® Healthcare Series of Database Versão 2.0 [Internet]. Greenwood Village (CO): Thomson Micromedex; 2017. [cited 2017 Nov 20]. Available from: <http://whhttp://www-micromedexsolutions-com.ez45.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>.
13. Sampaio, G.C, Bueno, D. Estudo de utilização de medicamentos antieméticos no serviço de oncologia pediátrica de um hospital do sul do Brasil [Dissertação]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), 2014.
14. Ortolani L, Gasparino RC, Traldi MC. Complicações Associadas ao Uso de Cateter totalmente Implantável em Crianças e Adolescentes. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2013; 59(1): 51-56.
15. Vijayakumar A, Sharon EV, Teena J, Nobil S, Nazeer I. A clinical study on drug-related problems associated with intravenous drug administration. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, Vol. 5 | Issue 2 | March-May 2014.
16. Lopes AF, Lemos PSM. Terapia nutricional parenteral em crianças e adolescentes em tratamento oncológico diagnosticados com colite neutropênica. *Rev Bras Nutr Clin* 2014; 29 (3): 193-7.
17. Leal KD, Leopoldino RW, Martins RR, Veríssimo LM. Potencial de incompatibilidade de medicamentos intravenosos em uma unidade pediátrica. *Einstein.* 2016;14(2):185-9.

18. Dewan P, Singhal S, Harit D. Management of Chemotherapy – induced nausea and vomiting. *Indian Pediatrics*, v. 47, n.2, p. 149 – 155, 2010.
19. Becker J, Nardin JM. Utilização de antieméticos no tratamento antineoplásico de pacientes oncológicos. *R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saude*. V.2, n. 3, p. 18-22, 2011.
20. Somers MJ. Maintenance fluid therapy in children. In: UpToDate, Mattoo TK, editors. Last UpToDate Jan 26, 2016, Waltham, MA. [cited 2017 Out 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/maintenance-fluid-therapy-in-children>.
21. Senerchia AA, Macedo CR, Ferman S, Scopinaro M, Cacciavillano W, Boldrini E, et al. Results of a Randomized, Prospective Clinical Trial Evaluating Metronomic Chemotherapy in Nonmetastatic Patients With High-Grade, Operable Osteosarcomas of the Extremities: A Report From the Latin American Group of Osteosarcoma Treatment . *Cancer*, 2017 May 15;123(6):1003-1010.
22. Alvarez PA, Berezin EM, Mimica MJ. Etiologia das infecções em crianças com neutropenia febril pós-quimioterapia. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo* 2014; 59(1):40-2.
23. Guzman PC, Ruiz JG. Neutropenia febril en Pediatría: ¿qué punto de corte usar?. *Pediatría - Vol. 45 No. 3*, 2012.
24. Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, Haefeli WE. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm*. v. 65, n. 19, pp. 1834 – 40, 2008.
25. Santos MT, Hegele V, Hoffmann TD, Chiarani F, Hennigen FW. Instrumento para avaliação de compatibilidades em Y na administração intravenosa de medicamentos em unidades de terapia intensiva. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*. v.4, n.3, pp. 34-37, 2013.
26. Huddleston J, Hay L, Everett JA. Patient-specific compatibility tables for the pediatric intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. v.57, n.24, pp. 2284–5, 2000.

27. Camut A, Noirez V, Gustin B, Khalife A. Amélioration des pratiques d'administration des antibiotiques injectables: proposition et évaluation d'un guide de compatibilité physico-chimique: Improvement of antibiotics infusion practices: proposition and evaluation of a good practices' guide. *J Pharm Clin.* v.26, n.3, pp. 143–50, 2007.

Tabelas

Tabela 1 – Fatores de risco para potencial de incompatibilidades medicamentosas

Variável	Prescrições com IM = 337 (87,5%) n (%)	Prescrições sem IM = 48 (12,5%) n (%)	p-valor*	Total de prescrições = 385 n (%)
Idade, anos				
Média	9,49	7,32	0,006	9,22
Desvio Padrão	4,97	5,60		5,10
Gênero			0,923	
Feminino	166 (49,3)	24 (50,0)		190 (49,35)
Masculino	171 (50,7)	24 (50,0)		195 (50,65)
Diagnóstico			<0,001	
Leucemias	98 (29,0)	7 (14,6)		105 (27,30)
Osteossarcoma	69 (20,5)	1 (2,1)		70 (18,20)
Linfomas	36 (10,7)	2 (4,2)		38 (9,90)
Retinoblastomas	19 (5,6)	7 (14,6)		26 (6,75)
Sarcomas (Ewing/Sinovial)	16 (4,7)	6 (12,5)		22 (5,72)
Rabdomiossarcomas	19 (5,6)	2 (4,2)		21 (5,45)
Tumor de Wilms	10 (2,9)	2 (4,2)		12 (3,11)
Meduloblastoma	8 (2,4)	1 (2,1)		9 (2,33)
Neuroblastoma	7 (2,1)	2 (4,2)		9 (2,33)
Neoplasia Fusocelular	3 (0,9)	5 (10,4)		8 (2,07)
Hepatocarcinoma	7 (2,1)	0 (0,0)		7 (1,81)
Tumor primitivo neuroectodérmico	4 (1,2)	2 (4,2)		6 (1,55)
Adrenoleucodistrofia	3 (0,9)	1 (2,1)		4 (1,03)
Neurofibromatose	0 (0,0)	3 (6,2)		3 (0,77)
Tumor Sacrococcígeno	3 (0,9)	0 (0,0)		3 (0,77)
Astrocitoma	2 (0,6)	0 (0,0)		2 (0,51)
Ganglioneuroma	1 (0,3)	0 (0,0)		1 (0,25)
Hemangioma	0 (0,0)	1 (2,1)		1 (0,25)
Sem diagnóstico oncológico definido	31 (9,2)	7 (14,6)		38 (9,90)
Motivo da internação			<0,001	
Ciclo de quimioterapia	136 (40,3)	3 (6,2)		139 (36,10)
Febre e infecções	54 (16,0)	5 (10,4)		59 (15,32)
Cirurgia/cateter	45 (13,3)	13 (27,1)		58 (15,06)
Investigação de diagnóstico	31 (9,2)	7 (14,6)		38 (9,87)
Realização de exames	26 (7,7)	6 (12,5)		32 (8,31)
Manejo da Dor	7 (2,1)	3 (6,2)		10 (2,60)
Manejo para diarreia/vômito	7 (2,1)	4 (8,3)		11 (2,86)
Transplantes	9 (2,7)	0 (0,0)		9 (2,34)
Coleta de células para Transplante	3 (0,9)	3 (6,2)		6 (1,56)
Plaquetopenia	5 (1,5)	0 (0,0)		5 (1,30)
Outros	14 (4,1)	4 (8,3)		18 (4,68)
Tipo de acesso venoso			0,004	
Cateter totalmente implantado (Portocath)	207 (61,4)	29 (60,4)		236 (61,32)
PICC	60 (17,8)	2 (4,2)		62 (16,10)
Acesso periférico	44 (13,0)	15 (31,2)		59 (15,32)

Duplo lúmen	17 (5,0)	2 (4,2)	19 (4,93)
Hickmann	9 (2,7)	0 (0,0)	9 (2,33)
Número de vias de acesso venoso			0,376
Uma via	311 (92,3)	46 (95,8)	357 (92,73)
Duas vias	26 (7,7)	2 (4,2)	28 (7,27)
Prescrição de NPT			0,593
Sim	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,52)
Não	335 (99,4)	48 (100)	383 (99,48)

* Teste t de Student para variáveis numéricas e teste de Qui quadrado para variáveis categóricas;
 IM = Incompatibilidade Medicamentosa; DP = Desvio Padrão

Tabela 2 – Prevalências das principais IM entre dois medicamentos intravenosos e o tipo de incompatibilidade

Medicamento A	Medicamento B	Tipo da IM	N prescrições (%)
Dimenidrinato	Ondansetron	Não testado*	251 (65,19)
Difenidramina	Dimenidrinato	Não testado*	184 (47,79)
Dimenidrinato	Solução Cloreto de potássio 10% + cloreto de sódio 20% + glicose	Física	130 (33,77)
Bicarbonato de sódio	Dimenidrinato	Física	63 (16,36)
Difenidramina	Hidrocortisona	Variável	63 (16,36)
Ácido folínico	Bicarbonato de sódio	Física	62 (16,10)
Bicarbonato de sódio	Ondansetron	Física	61 (15,84)
Ácido folínico	Dimenidrinato	Não testado*	58 (15,06)
Cefepime	Ondansetron	Física	55 (14,29)
Bicarbonato de sódio	Difenidramina	Física	47 (12,21)
Cefepime	Solução Cloreto de potássio 10% + cloreto de sódio 20% + glicose	Não testado*	45 (11,69)
Dexametasona	Difenidramina	Física	44 (11,43)
Cefepime	Dimenidrinato	Não testado*	40 (10,39)
Dimenidrinato	Mesna	Não testado*	40 (10,39)
Dimenidrinato	Morfina	Não testado*	33 (8,57)
Cefepime	Difenidramina	Física	32 (8,31)
Dimenidrinato	Ranitidina	Não testado*	26 (6,75)
Dimenidrinato	Furosemida	Física	25 (6,49)
Furosemida	Ondansetron	Física	22 (5,71)
Dimenidrinato	Etoposido	Não testado*	22 (5,71)
Difenidramina	Furosemida	Física	21 (5,45)
Dimenidrinato	Doxorrubicina	Não testado*	21 (5,45)
Cefepime	Morfina	Variável	18 (4,68)
Dimenidrinato	Ifosfamida	Não testado*	18 (4,68)
Citarabina	Dimenidrinato	Não testado*	16 (4,16)
Dimenidrinato	Metotrexato	Não testado*	16 (4,16)
Aciclovir	Ondansetron	Física	14 (3,64)
Dimenidrinato	Solução Cloreto de potássio 10% + cloreto de sódio 20% + sulfato de magnésio + glicose	Física	14 (3,64)
Dexametasona	Gluconato de cálcio	Variável	14 (3,64)

* Não testado, associação ainda não testada laboratorialmente.

IM = Incompatibilidade Medicamentosa

Tabela 3 – Variáveis relacionadas às IM encontradas

Variável	Total = 385	Com IM = 337	Sem IM = 48	p-valor*
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
Total de medicamentos	5,28 (2,27)	5,63 (2,15)	2,81 (1,28)	<0,001
Medicamentos “fixos”	3,09 (2,26)	3,32 (2,27)	1,46 (1,33)	<0,001
Medicamentos “sintomáticos”	2,19 (1,47)	2,31 (1,48)	1,35 (0,97)	<0,001
Cruzamentos por prescrição	13,84 (12,59)	15,33 (12,66)	3,38 (4,64)	<0,001
Compatibilidades por prescrição	8,32 (8,92)	9,03 (9,16)	3,35 (4,65)	<0,001
Incompatibilidades por prescrição				
Tipo não testada	3,01 (3,00)	3,69 (3,08)	0 (0,00)	NA**
Tipo variável	0,33 (0,47)	0,37 (0,48)	0 (0,00)	NA**
Tipo física	1,98 (1,99)	2,26 (1,97)	0 (0,00)	NA**
Tipo química	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	NA**

* Teste t de Student para variáveis numéricas

** NA = Não Aplicável; Nas prescrições sem IM não é esperado nenhum tipo de incompatibilidade a ser classificada.

IM = Incompatibilidade Medicamentosa; DP = Desvio Padrão

Tabela 4 – Medicamentos prescritos e o risco associado ao potencial de incompatibilidades medicamentosas

Medicamento	Total n (%)	Com IM n (%)	Sem IM n (%)	p-valor ^a	OR	IC 95%	p-valor ^b
Ácido Folínico	64 (16,62)	64 (19,0)	0 (0,0)	0,001	22,87	1,39 – 375,90	0,028*
Bicarbonato de sódio	67 (17,40)	67 (19,9)	0 (0,0)	0,001	23,42	1,42 – 384,75	0,027*
Cefepime	64 (16,62)	64 (19,0)	0 (0,0)	0,001	22,87	1,39 – 375,91	0,028*
Dexametasona	75 (19,50)	71 (21,1)	4 (8,3)	0,037	2,75	1,06 – 9,38	0,062 [†]
Difenidramina	216 (56,10)	206 (61,1)	10 (20,8)	<0,001	5,41	2,68 – 11,89	<0,001* [†]
Dimenidrinato	286 (74,30)	285 (84,6)	1 (2,1)	<0,001	244,57	51,59 – 4378,65	<0,001* [†]
Furosemida	27 (7,01)	27 (8,0)	0 (0,0)	0,042	8,59	0,5 – 143,16	0,134
Hidrocortisona	66 (17,14)	66 (19,6)	0 (0,0)	0,001	23,75	1,44 – 390,30	0,026*
Ondansetron	323 (83,89)	288 (85,4)	35 (73,0)	0,027	2,37	1,12 – 4,78	0,019* [†]

^a p – valor no teste de Qui – Quadrado

^b p – valor no *Odds Ratio* calculado com Qui - Quadrado

* *Odds Ratio* significativo

[†] *Odds Ratio* calculado ajustado para idade. Para os demais medicamentos não foi possível ajustar devido a distribuição das variáveis entre os grupos

IM = Incompatibilidade Medicamentosa; OR = *Odds Ratio*; IC 95% = Intervalo de Confiança de 95%

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou que maior idade, diagnóstico, motivo de internação e tipo de acesso venoso apresentaram-se como fatores de risco para potencial de incompatibilidades medicamentosas em oncologia pediátrica.

Os medicamentos ácido folínico, bicarbonato de sódio, cefepime, difenidramina, dimenidrinato, hidrocortisona e ondansetron apresentaram-se como fármacos com maior risco para potenciais IM.

Pesquisas adicionais são necessárias para melhor entendimento do problema relacionado às IM, principalmente estudos que avaliem laboratorialmente as IM atualmente consideradas como “não testadas”.

9 ANEXOS

9.1 Formulário de coleta de dados

Identificação: _____ Nome do paciente: _____ Sexo: (1) Masculino; (2) Feminino
Leito: _____ Prontuário individual: _____ Data nascimento: __/__/_____
Motivo de internação: _____
Tipo de acesso: _____ Número de vias: _____

	Problema de saúde	CID-10	Data de diagnóstico
1			__/__/____
2			__/__/____
3			__/__/____
4			__/__/____
5			__/__/____
6			__/__/____
7			__/__/____
8			__/__/____
9			__/__/____
10			__/__/____

MEDICAMENTOS ENDOVENOSOS PRESCRITOS: Data: __/__/____

	Medicamento	Código ATC	Posologia	Medicamento fixo	Observações
1				(1)Sim (2)Não	
2				(1)Sim (2)Não	
3				(1)Sim (2)Não	
4				(1)Sim (2)Não	
5				(1)Sim (2)Não	
6				(1)Sim (2)Não	
7				(1)Sim (2)Não	
8				(1)Sim (2)Não	
9				(1)Sim (2)Não	
10				(1)Sim (2)Não	
11				(1)Sim (2)Não	
12				(1)Sim (2)Não	
13				(1)Sim (2)Não	
14				(1)Sim (2)Não	
15				(1)Sim (2)Não	
16				(1)Sim (2)Não	
17				(1)Sim (2)Não	
18				(1)Sim (2)Não	
19				(1)Sim (2)Não	
20				(1)Sim (2)Não	

INCOMPATIBILIDADES MEDICAMENTOSAS ENCONTRADAS

Medicamento 1	Medicamento 2	Incompatibilidade	Tipo incompatibilidade	Observação
		(1) Incompatível; (2) Variável; (3) Não testado	(1) Física; (2) Química; (3) Física e química; (999) Não se aplica	
		(1) Incompatível; (2) Variável; (3) Não testado	(1) Física; (2) Química; (3) Física e química; (999) Não se aplica	
		(1) Incompatível; (2) Variável; (3) Não testado	(1) Física; (2) Química; (3) Física e química; (999) Não se aplica	
		(1) Incompatível; (2) Variável; (3) Não testado	(1) Física; (2) Química; (3) Física e química; (999) Não se aplica	
		(1) Incompatível; (2) Variável; (3) Não testado	(1) Física; (2) Química; (3) Física e química; (999) Não se aplica	
		(1) Incompatível; (2) Variável; (3) Não testado	(1) Física; (2) Química; (3) Física e química; (999) Não se aplica	
		(1) Incompatível; (2) Variável; (3) Não testado	(1) Física; (2) Química; (3) Física e química; (999) Não se aplica	
		(1) Incompatível; (2) Variável; (3) Não testado	(1) Física; (2) Química; (3) Física e química; (999) Não se aplica	
		(1) Incompatível; (2) Variável; (3) Não testado	(1) Física; (2) Química; (3) Física e química; (999) Não se aplica	
		(1) Incompatível; (2) Variável; (3) Não testado	(1) Física; (2) Química; (3) Física e química; (999) Não se aplica	
		(1) Incompatível; (2) Variável; (3) Não testado	(1) Física; (2) Química; (3) Física e química; (999) Não se aplica	
		(1) Incompatível; (2) Variável; (3) Não testado	(1) Física; (2) Química; (3) Física e química; (999) Não se aplica	
		(1) Incompatível; (2) Variável; (3) Não testado	(1) Física; (2) Química; (3) Física e química; (999) Não se aplica	
		(1) Incompatível; (2) Variável; (3) Não testado	(1) Física; (2) Química; (3) Física e química; (999) Não se aplica	

Variável	Resposta
Número de medicamentos endovenosos prescritos	
Número de medicamentos endovenosos fixos	
Número de medicamentos endovenosos se necessário	
Número de cruzamentos de compatibilidade	
Número de incompatibilidades encontradas	
Número de compatibilidades	
Número de compatibilidades variáveis	
Número de compatibilidades não testadas	
Número de incompatibilidades físicas	
Número de incompatibilidades químicas	
Número de incompatibilidades físicas e químicas	
Cinco medicamentos mais prevalentes nas incompatibilidades	
Cinco classes farmacológicas mais prevalentes nas incompatibilidades	
Presença de NPT	(1) Sim (2) Não

9.2 Termo de Compromisso para Utilização de Dados

**Termo de Compromisso para Utilização de Dados**

Título do Projeto	
Desenvolvimento de método de avaliação de incompatibilidades medicamentosas em uma unidade de oncologia pediátrica	Cadastro no GPPG

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, 01 de Dezembro de 2015.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Maitê Telles dos Santos	
Lauro José Gregianin	
Bruno Simas da Rocha	