

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
RESIDÊNCIA INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE**

RAFAELA DALL AGNOL

**INTERVENÇÕES DECORRENTES DO ACOMPANHAMENTO
FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS DURANTE O
TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO NA INTERNAÇÃO HOSPITALAR**

Porto Alegre

2019



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS



RAFAELA DALL AGNOL

**INTERVENÇÕES DECORRENTES DO ACOMPANHAMENTO
FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS DURANTE O
TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO NA INTERNAÇÃO HOSPITALAR**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Especialista em Onco-Hematologia pelo Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientador (a): Ms. Lidia Einsfeld

Coorientador (a): Profa. Dra. Mariana Bohns Michalowski

Porto Alegre

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Agnol, Rafaela Dall

Intervenções decorrentes do Acompanhamento
Farmacoterapêutico de pacientes pediátricos durante o
tratamento quimioterápico na internação hospitalar /
Rafaela Dall Agnol. -- 2019.

92 f.

Orientadora: Lidia Einsfeld.

Coorientadores: Mariana Bohns Michalowski, Maitê
Telles dos Santos.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Residência Integrada
Multiprofissional em Saúde com Ênfase em
Onco-Hematologia - Farmácia, Porto Alegre, BR-RS,
2019.

1. Quimioterapia . 2. Serviço Hospitalar de
Oncologia . 3. Pediatria. 4. Serviço de Farmácia
Clínica . I. Einsfeld, Lidia, orient. II.

Michalowski, Mariana Bohns, coorient. III. Santos,
Maitê Telles dos, coorient. IV. Título.
Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	6
1.1	QUESTÃO NORTEADORA	7
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	8
2.1	CÂNCER INFANTIL.....	8
2.2	TRATAMENTO DO CÂNCER INFANTIL	9
2.2.1	Medicamentos Quimioterápicos	10
2.2.2	Protocolos de Quimioterapia	11
2.3	PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS (PRM'S)	12
2.4	FARMÁCIA CLÍNICA	13
2.5	ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO	14
2.6	INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS	15
3	OBJETIVOS.....	16
3.1	OBJETIVO GERAL.....	16
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
4	MÉTODOS.....	17
4.1	Tipo de estudo.....	17
4.2	Local	17
4.3	População e Amostra	17
4.3.1	Crítérios de inclusão	17
4.3.2	Crítérios de exclusão.....	18
4.3.3	Cálculo de amostra	18
4.4	Variáveis	18
4.5	Procedimento	18
4.5.1	Descrição do processo de acompanhamento farmacoterapêutico e análise de prescrição pelo farmacêutico clínico.....	19
4.5.2	Coleta de Dados.....	19

4.5.3 Classificação de causas de PRMs, potenciais PRMs e aceitabilidade de intervenções farmacêuticas	20
4.6 Processamento e análise dos dados.....	20
4.7 ASPECTOS ÉTICOS	20
5 RESULTADOS.....	22
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
REFERÊNCIAS.....	60
ANEXOS.....	65
ANEXO A – CLASSIFICAÇÃO DE PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS	66
ANEXO B - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS.....	76
ANEXO C – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS INSTITUCIONAIS	77
ANEXO D – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	78

1 INTRODUÇÃO

O câncer é definido como uma doença genética, que surge como consequência de transformações moleculares cumulativas no DNA (ácido desoxirribonucleico) de células normais (CHASTAIN, PFEIFER, 2017). O câncer infantil, apesar de raro quando comparado com as neoplasias em adultos, é a maior causa de mortes por doença entre crianças e adolescentes na faixa etária de 1 a 19 anos, no Brasil (BRASIL, 2019) e apresenta características histológicas próprias, podendo afetar diversas regiões do organismo (FOUCHER et al., 2017; FOUCHER et al., 2005).

A quimioterapia ainda é o principal tratamento contra o câncer infantil já que beneficia os pacientes no que diz respeito à diminuição de chances de metástases e recaídas, aumentando, assim, os níveis de sobrevida (LIU, LV, YANG, 2015). Quando diferentes medicamentos quimioterápicos são associados (poliquimioterapia), nas doses e sequência cronológica de administração adequadas, em protocolos de tratamento bem conduzidos, os resultados terapêuticos alcançados são ainda melhores e com menor toxicidade (JUNG, RUTKA, 2012).

Entretanto, devido à complexidade dos tratamentos e vulnerabilidade clínica dos pacientes com câncer, a quimioterapia é um dos tratamentos medicamentosos mais comumente associados com a possibilidade de ocorrência de problemas relacionados a medicamentos (PRMs) (BOSNAK, 2018; WEINGART et al, 2018; DELPEUCH et al., 2015). PRMs são definidos como eventos ou circunstâncias envolvendo a terapia medicamentosa que atualmente ou potencialmente interferem com os resultados de saúde desejado (PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE, 2019).

Consequentemente, regimes complexos como os protocolos de terapia oncológica requerem intensa monitorização (NETO, 2018). As equipes médica e de enfermagem encontram-se cada vez mais sobrecarregadas pelo sistema de saúde. Os médicos acumulam inúmeras funções que extrapolam o diagnóstico, decisão terapêutica e erradicação de doenças, englobando também atividades burocráticas. A equipe de enfermagem, por sua vez, é responsável por várias atividades relacionados ao cuidado direto do paciente. Em virtude desta problemática, com foco na segurança do paciente, o profissional farmacêutico, possui papel fundamental na equipe multidisciplinar.

Por meio do acompanhamento farmacoterapêutico, o farmacêutico clínico pode contribuir para uma farmacoterapia oncológica mais segura, prevenindo e encaminhando soluções para PRMs. Este profissional monitora a necessidade de individualização posológica, controla o risco relacionado à margem terapêutica estreita dos fármacos utilizados, pode

prevenir e intervir junto às demais equipes assistenciais na busca de soluções para reações adversas a medicamentos, interações medicamentosas, incompatibilidades farmacêuticas (NETO, 2018; HOLLE et al., 2016; FARIAS et al., 2016; SOBRAFO, 2014), dentre outras causas de PRMs.

A fim de nortear o trabalho deste profissional, estudos tem avaliado a associação da quimioterapia a PRMs. Contudo, ainda são poucos os que demonstram a extensão do acompanhamento farmacoterapêutico e das intervenções farmacêuticas e, os fatores de risco relacionados às causas de PRMs identificadas. Sabe-se que, pacientes pediátricos apresentam risco aumentado a PRMs, devido aos regimes de tratamento prolongados, à poliquimioterapia utilizada no câncer infantil e à necessidade de ajustes de dose frequentes conforme mudanças de peso e risco de toxicidade (WEINGART et al., 2018; FARIAS et al., 2016). Por conseguinte, faz-se necessário mais estudos que avaliem o acompanhamento farmacoterapêutico no tratamento desse grupo de pacientes. Além disso, no Hospital de Clínica de Porto Alegre, o farmacêutico clínico atua diretamente na unidade de internação de oncologia pediátrica provendo atendimento direto aos pacientes a aos demais profissionais. É importante estudar o quanto este profissional contribui para a segurança do paciente, por meio da prevenção e solução de PRMs.

1.1 QUESTÃO NORTEADORA

Qual a extensão do acompanhamento farmacoterapêutico e os problemas relacionados a medicamentos no tratamento de pacientes pediátricos oncológicos em uso de protocolos de quimioterapia?

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CÂNCER INFANTIL

O câncer infantojuvenil, que compreende indivíduos da faixa etária entre 0 e 19 anos, é composto por um grupo de doenças que apresentam características próprias e distintas em relação ao tipo histológico, localização primária, etnia, sexo, idade e ao comportamento clínico de tumores diagnosticados em pacientes adultos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2017). A carcinogênese resulta de múltiplas etapas reacionais que ocorrem no DNA de células normais. Por meio de mutações genéticas, quebras e perdas cromossômicas, ampliações gênicas, instabilidade genômica e mecanismos epigenéticos, as células normais passam a ter crescimento desordenado e morte celular desregulada (CHASTAIN, PFEIFER, 2017).

As causas do câncer infantil são desconhecidas (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018). Além de predisposições genéticas (DANTAS et al, 2009), em adultos, tais mutações acontecem devido à exposição ao longo do tempo a fatores externos, como poluição, fumo, bebidas alcoólicas, radiações, obesidade, dentre outros (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018; CHASTAIN, PFEIFER, 2017; BUKA et al., 2007; DANAEI et al., 2005). No caso das crianças, é difícil prever quais fatores externos estão envolvidos no desenvolvimento de neoplasias, devido ao curto espaço de tempo ou não exposição a esses agentes, e a raridade da doença. Em torno de 5% de todas as neoplasias infantis são causadas por mutações hereditárias (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018; BUKA et al., 2007). Já que a prevenção primária do câncer infantil é quase impraticável, o diagnóstico precoce, início e condução de tratamento adequado tornam-se fatores importantes para um bom prognóstico.

Estima-se que em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, onde a população de crianças chega a 50% de toda a população, a proporção do câncer infantil em relação às demais neoplasias pode chegar em torno de 3 a 10%. Já nos países desenvolvidos esta taxa é de cerca de 1% (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2017). Considerando que muitos países não apresentam sistemas de notificação eficientes ou subnotificam o câncer infantil, tais números podem ser ainda maiores (FOUCHER et al., 2017).

No Brasil, estima-se que ocorrerão 12.500 novos casos de câncer infantojuvenil em 2018, representando 3% das estimativas para todas as neoplasias (excetuando-se o câncer de pele não melanoma). As regiões Sudeste e Nordeste apresentarão os maiores números de casos novos, 5.300 e 2.900, respectivamente, seguidas pela região Centro-Oeste (1.800 casos), Sul

(1.300 casos) e Norte (1.200 casos) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2017).

A leucemia é o câncer infantojuvenil mais comum em todo mundo (FOUCHER et al., 2017). No Brasil, a leucemia também é a neoplasia mais incidente (26%), para esta população, seguida pelos tumores malignos epiteliais (14%), linfomas (14%) e do sistema nervoso central (SNC) (13%). Em contrapartida, ao serem analisados separadamente os resultados de incidência para a faixa etária compreendida entre 0 e 14 anos, os tumores de SNC representam a segunda posição (16%) seguidos do linfoma (14%) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2017).

No que diz respeito às taxas de mortalidade, nas regiões desenvolvidas, as neoplasias são consideradas como a segunda maior causa de morte na infância (1 a 14 anos de idade), representando de 4% a 5% dos óbitos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2017). Em países em desenvolvimento, essa taxa é menor, sendo equivalente a 1% – doenças infectocontagiosas ainda são a principal causa de morte nestas regiões. No Brasil o câncer é a segunda maior causa de mortes entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos (BRASIL, 2019; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2017). Causas externas (por exemplo, acidentes) representam a principal causa de morte nesta população. Isto torna o câncer a principal causa de mortes por doenças no país, sendo responsável por, 2.686 óbitos em 2017 (BRASIL, 2019).

2.2 TRATAMENTO DO CÂNCER INFANTIL

O câncer infantil geralmente possui indicação de tratamentos diferenciados em relação ao câncer em adultos. O tipo de tratamento a ser escolhido dependerá da idade, do tipo de câncer, tipo histológico, estadiamento, presença de metástases, recidiva, resposta adequada a tratamentos de primeira escolha, dentre outros fatores (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018).

O tratamento pode incluir quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), isoladamente ou em combinação (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018; GOVINDAN, MORGENZTERN, 2017) e poderá ser conduzido com objetivos diferentes: curar o câncer ou prolongar o tempo de vida do paciente, priorizando o seu bem-estar e qualidade de vida (SIEGEL et al, 2012).

No Brasil, o diagnóstico definitivo e tratamento do câncer infantil, ofertado pelo Sistema Único de Saúde no âmbito hospitalar, é realizado em centros de referência

especializados: os UNACON (Unidades de Alta Complexidade em Oncologia) e os CACON (Centros de Assistência em Alta Complexidade em Oncologia). Estes serviços são constituídos por unidades hospitalares que dispõem de todos os recursos humanos e tecnológicos necessários à assistência integral do paciente com câncer, desde o diagnóstico, assistência ambulatorial e hospitalar, atendimento de emergências oncológicas e cuidados paliativos (BRASIL, 2014; BRASIL, 2013).

Os UNACON contemplam o atendimento dos cânceres mais prevalentes da região de saúde onde está inserido, enquanto os CACON podem realizar o diagnóstico definitivo e tratamento de todos os tipos de câncer, incluindo cânceres raros e infantis, devendo obrigatoriamente, fornecer serviços de radioterapia, quimioterapia e cirurgia oncológica. Contudo, serviços de oncologia pediátrica não são obrigatórios aos CACON (BRASIL, 2014; BRASIL, 2013). No ano de 2017, O Brasil possuía 26 CACON com serviços de oncologia pediátrica, estando entre estes a Unidade de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS (BRASIL, 2017) que, é referência para todo o estado do Rio Grande do Sul e região Sul do Brasil.

2.2.1 Medicamentos Quimioterápicos

A quimioterapia antineoplásica, método medicamentoso de administração sistêmica, é utilizada para interromper a proliferação desordenada das células neoplásicas, levando-as à morte. Pode atuar por meio de interrupção do ciclo celular e regulação de crescimento, proliferação, migração, angiogênese e apoptose (BOEHMER, BUTLER, MANN, 2017).

Os agentes antineoplásicos apresentam índice terapêutico estreito. Desta forma, pequenas alterações nas doses podem facilmente acarretar em doses sub terapêuticas ou aumento das chances de toxicidade. Muitos deles são metabolizados pelo complexo de enzimas do Citocromo P-450, resultando em interações medicamentosas potenciais e em alterações de concentração séricas dos medicamentos. A sequência e intervalo entre a administração dos diferentes antineoplásicos podem atuar tanto no efeito antitumoral quanto na toxicidade destas drogas. Também influenciam na eficácia e/ou toxicidade dos quimioterápicos, fatores como a idade do paciente, performance clínica, uso de medicamentos concomitantes, função renal e hepática, variabilidade da farmacocinética e da farmacodinâmica entre os pacientes, caquexia, peso e outras comorbidades (BOEHMER, BUTLER, MANN, 2017).

A dose dos antineoplásicos sofre influência do tamanho corporal do paciente, da resposta a administrações já realizadas e da intenção do tratamento. Pode ser definida conforme

uma dose fixa, calculada de acordo com o peso corporal (no caso de condicionamento para TCTH e de crianças menores de 10 anos, seguindo-se recomendações de determinados protocolos) ou calculada conforme a área de superfície corporal. A área de superfície corporal é o parâmetro mais utilizado visto que apresenta relação direta com o tamanho corporal e funções fisiológicas (volume sanguíneo, débito cardíaco, índice de filtração glomerular (IFG) e fluxo de sangue no fígado). O que motiva o cálculo de doses de antineoplásicos pela área de superfície corporal é reduzir a variabilidade de exposição a esses medicamentos entre os pacientes e limitar os seus níveis de toxicidade (BOEHMER, BUTLER, MANN, 2017; GRIGGS et al., 2012).

2.2.2 Protocolos de Quimioterapia

A quimioterapia pode ser feita com a aplicação de um ou mais agentes quimioterápicos. A monoquimioterapia é aplicada apenas em casos específicos. A utilização de duas ou mais drogas antineoplásicas apresenta resultados mais eficazes já que atinge populações celulares em diferentes fases do ciclo celular, utiliza diferentes mecanismos de ação, apropria-se da ação sinérgica entre as drogas, diminui a probabilidade de desenvolvimento de resistência do tumor, promove maior resposta a cada dose administrada e garante uma menor toxicidade (BOEHMER, BUTLER, MANN, 2017; JUNG et al., 2012).

Para que a poliquimioterapia seja eficaz, protocolos terapêuticos bem estabelecidos e baseados em evidências são selecionados. Atualmente, as investigações têm focado na determinação da melhor dose e ordem cronológica de administração (por exemplo, apenas em alguns dias da semana ou do mês) para os diferentes fármacos utilizados (JUNG et al., 2012) através de protocolos terapêuticos como do *Berlin-Frankfurt-Münster Study Group* para tratamento das leucemias linfoblásticas agudas (BFM, 2009), o protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Osteossarcoma (GBTO) para pacientes metastático e não-metastático desenvolvido para o tratamento de osteossarcomas (PETRILLI et al., 2006) ou protocolo Head-Start para meduloblastomas (CHI et al., 2004).

Além dos antineoplásicos, outros medicamentos são incluídos no tratamento de pacientes oncológicos, constituindo uma terapia de suporte. Esta terapia de suporte visa à redução da toxicidade dos quimioterápicos (mesna, bicarbonato de sódio, hiperidratação), à manutenção da quimioterapia (fatores de crescimento hematopoético - filgrastima, antieméticos e antialérgicos), à intensificação de ação dos quimioterápicos (ácido folínico) (BFM, 2009; PETRILLI et al., 2006, CHI et al., 2004), à prevenção ou tratamento de infecções oportunistas

(antimicrobianos, antifúngicos e antivirais), ao alívio de sintomas como a dor e febre (analgésicos, antipiréticos), dentre outros.

2.3 PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS (PRM'S)

A complexidade do tratamento quimioterápico estabelecido pelos protocolos de quimioterapia pode desencadear problemas/riscos relacionados à segurança, efetividade e desvios de qualidade de medicamentos. O termo *drug-related problems* ou “problemas relacionados a medicamentos” (PRMs) foi originalmente proposto por Hepler e Strand (1990), tendo sido naquela época definido como “experiência indesejável do paciente que envolve a farmacoterapia, que interfere real ou potencialmente com os resultados desejados no paciente”. Desde então, intensas discussões e estudos por diferentes grupos no tema vêm sendo desenvolvidos, visto que, tais problemas configuram problemas de saúde pública. Contudo, ainda não foi definido um conceito universal para o termo (BASGER, MOLES, CHEN, 2014), o que pode ser constatado pela variedade de descritores apresentados na literatura internacional, *medicine-related problems, medication-related problems, drug therapy problems* (PILGER, WERLANG, TORRIANI, 2013).

No Brasil, uma proposta para Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica, define PRM como “um problema de saúde, relacionado ou suspeito de estar relacionado à farmacoterapia, que interfere ou pode interferir nos resultados terapêutico e na qualidade de vida do usuário” (IVAMA et al., 2002). Já o Terceiro Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados a Medicamentos, realizado em 2007, trouxe a seguinte definição: “situações que no processo do uso de medicamentos causam ou podem causar o aparecimento de um resultado negativo associado à medicação”. Segundo esta definição, os PRMs não são resultados negativos alcançados na farmacoterapia, e sim a causa destes (COMITÉ DE CONSENSO GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR, 2007). Uma outra definição é a de que PRM é “evento ou circunstância envolvendo a terapia medicamentosa que realmente ou potencialmente interfere com os resultados de saúde desejados”, dada pelo Pharmaceutical Care Network Europe (2019), que constantemente atualiza documentos com a classificação desses problemas.

O Pharmaceutical Care Network Europe (2019) separa os PRMs de suas causas. A causa é um fato, uma atitude ou falta de atitude que pode levar ou leva a um problema relacionado a medicamentos. Nem sempre o PRM acontece. Além disso, um PRM pode ser consequência de mais de uma causa.

Esta classificação define três grupos para PRMs: (1) efetividade do tratamento (sem efetividade, baixa efetividade, ou sintoma e indicação não tratados), (2) segurança do tratamento (eventos adversos) e (3) outros problemas (custo-efetividade e tratamento desnecessário). Já as causas de PRMs são divididas em 8 principais grupos: (1) seleção do medicamento, (2) forma farmacêutica, (3) dose, (4) duração do tratamento, (5) relacionada à logística de prescrição e dispensação, (6) administração do medicamento, (7) relacionadas ao paciente e (8) outras (PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE, 2019).

Dentre os principais PRMs que podem acontecer devido a terapias antineoplásicas estão os eventos adversos. Os principais fatores relacionados são a janela terapêutica estreita das drogas e alto risco de toxicidade (WEINGART et al, 2018; BOEHMER, BUTLER, MANN, 2017), a utilização de diversos agentes quimioterápicos e da terapia de suporte, necessidade de administração seguindo-se uma ordem cronológica e mudanças de dose frequentes conforme alterações na superfície corporal, situação clínica do paciente, e desenvolvimento de toxicidade renal, hepática, hematológica, dentre outros (WEINGART et al, 2018; DELPEUCH et al., 2015).

2.4 FARMÁCIA CLÍNICA

A identificação, resolução e prevenção de problemas relacionados a medicamentos são atividades clínicas do farmacêutico. O farmacêutico trabalha para que sejam alcançados os resultados desejados para a terapia medicamentosa e qualidade de vida do paciente mediante interação com a equipe médica, equipe de enfermagem, outros profissionais da saúde e o paciente, avaliação e monitorização da terapia e da resposta a essa terapia, intervenções, fornecimento de recomendações técnicas e informações sobre medicamentos (DELPEUCH et al., 2015; AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY, 2008; HAPLER, STRAND, 1990).

Historicamente, o farmacêutico é o profissional reconhecido como responsável pela manipulação, controle de estoque, dispensação e questões burocráticas relacionadas a medicamentos. Mesmo quando a atividade clínica deste profissional teve seu início, em meados da década de 60, tentando aproximá-lo do paciente, seus esforços centravam-se na farmacocinética e mecanismos de ação dos medicamentos e não no indivíduo. Por volta dos anos 90, fortalecem-se propostas delineando a sua atuação na busca de bem-estar e proteção contra possíveis danos causados por medicamentos, focando primariamente o trabalho no

paciente e não mais no medicamento (HEPLER, STRAND, 1990). Surge a farmácia clínica e a atenção farmacêutica ou *pharmaceutical care*.

A farmácia clínica é definida como a disciplina da saúde em que o farmacêutico presta assistência ao paciente por meio da prática do uso racional de medicamentos com a adequação da terapia medicamentosa e da prevenção de doenças. Engloba a filosofia da atenção farmacêutica – interação direta com o usuário (paciente e outros profissionais de saúde) e combina orientação com conhecimento especializado para a obtenção de resultados positivos ao paciente (AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY, 2008).

O farmacêutico clínico trabalha promovendo a saúde utilizando diretrizes terapêuticas baseadas em evidências, apresentando conhecimento especializado da terapêutica, excelente conhecimento sobre medicamentos, boa compreensão dos processos de doença, conhecimento da terminologia médica, habilidades de planejamento terapêutico e capacidade de avaliar e interpretar exames laboratoriais e físicos. Também, intervém e contribui na prescrição médica, sob aspectos éticos, legais, sociais, culturais, econômicos e princípios profissionais (AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY, 2008).

Na oncologia, a farmácia clínica é um vasto campo de atuação, pois pode ser desenvolvida nas unidades de internação, em unidades de terapia intensiva, em hospitais-dia e em unidades ambulatoriais (NETO, 2018). A participação do farmacêutico na equipe multiprofissional que atende pacientes em tratamento quimioterápico tem sido apontada como responsável por melhorar a gestão de fatores de risco relacionados aos medicamentos (HOLLE et al., 2016). O farmacêutico busca, por meio do seu trabalho, contribuir nas atividades de comissões institucionais de seleção de medicamentos, realizar a farmacovigilância, prevenir e solucionar efeitos adversos, realizar educação em saúde para pacientes e equipe assistencial, elaborar material educativo e de divulgação sobre medicamentos, garantir a segurança na preparação dos medicamentos quimioterápicos, incentivar a prescrição e administração adequada da quimioterapia (HOLLE et al., 2016; SOBRAFO, 2014), dentre outras atribuições.

2.5 ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

Como parte da sua atuação clínica, o farmacêutico pode beneficiar o paciente por meio da adoção do acompanhamento farmacoterapêutico. O acompanhamento farmacoterapêutico configura um processo sistemático, contínuo e documentado no qual o farmacêutico detecta, previne e resolve PRMs. O profissional responsabiliza-se pelas necessidades do usuário em

relação a medicamentos e almeja alcançar resultados definidos de forma a contribuir para a melhoria da qualidade de vida deste usuário (IVAMA et al., 2002).

O máximo de informações é requerido sobre o paciente, sua condição clínica e social e, seu plano terapêutico. Protocolos baseados em evidências devem nortear a sistematização do seguimento. As atividades devem ser realizadas com máxima eficiência e empenho, com procedimentos de trabalho protocolizados e validados. Os procedimentos adotados devem permitir documentação, avaliação de todo o processo e dos resultados alcançados (NETO, 2018).

2.6 INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS

A partir da detecção de potenciais problemas relacionados a medicamentos, mediante o acompanhamento farmacoterapêutico, fazem-se necessárias intervenções em saúde junto às demais equipes assistenciais. A intervenção farmacêutica “é um ato planejado, documentado e realizado junto ao usuário e profissionais de saúde, que visa resolver ou prevenir problemas que interferem ou podem interferir na farmacoterapia” (IVAMA et al, 2002).

Realizando-se a intervenção junto à equipe médica, sugere-se que a mesma execute alguma ação em relação ao regime terapêutico acompanhado. Uma intervenção farmacêutica pode ser aceita completa ou parcialmente, o que pode resultar em sua implementação ou não pelo prescribente (PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE, 2019; FARIAS et al., 2016).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o acompanhamento farmacoterapêutico centrado na revisão de prescrições de protocolos de quimioterapia em uma unidade de oncologia pediátrica de um hospital universitário.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Classificar e quantificar causas de problemas relacionados a medicamentos;
2. Descrever potenciais problemas relacionados a medicamentos;
3. Descrever as intervenções farmacêuticas realizadas;
4. Avaliar se as intervenções foram aceitas;
5. Determinar fatores de risco que podem estar associados às causas de PRMs.

4 MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Foi conduzido um estudo do tipo transversal retrospectivo.

4.2 LOCAL

O trabalho foi 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 24 leitos destinados a pacientes pediátricos atendidos pelas equipes do Serviço de Oncologia Pediátrica e Hematologia Pediátrica.

4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram analisados todos os registros de acompanhamento farmacoterapêutico e intervenções farmacêuticas realizadas no período de julho de 2017 a junho de 2019, referentes a prescrições de medicamentos quimioterápicos, para todas as crianças e adolescentes de 0 a 19 anos internados na Unidade de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS, no referido período.

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram considerados para inclusão e análise de dados apenas:

- prescrições que foram avaliadas pelo seguimento farmacoterapêutico;
- prescrições de protocolos de quimioterapia para pacientes internados;
- intervenções farmacêuticas realizadas para prescrições de medicamentos quimioterápicos segundo protocolos de quimioterapia;
- prescrições dos medicamentos filgrastima, mesna, ácido folínico, desrazoxano e bicarbonato de sódio que, venham a ser componentes de terapia de suporte prevista em protocolos de quimioterapia.

4.3.2 Critérios de exclusão

Não foram considerados incluídos na análise de dados:

- intervenções farmacêuticas realizadas referentes a prescrições de medicamentos não previstos em protocolos de quimioterapia e
- prescrições de antieméticos, antineoplásicos e outros medicamentos previstos em protocolos de quimioterapia que não foram avaliadas pelo profissional farmacêutico no seguimento farmacoterapêutico e ciclos de quimioterapia prescritos em atendimento ambulatorial ou para administração intratecal no Centro Cirúrgico Ambulatorial da instituição.

4.3.3 Cálculo de amostra

Realizou-se uma amostra de conveniência. Todos os dados de intervenções farmacêuticas e de registro de acompanhamento farmacoterapêutico do período do estudo foram utilizados para o estudo. Definiu-se o período de 2 anos, a partir de julho de 2017, pois este foi o período em que iniciou-se o registro eletrônico de intervenções farmacêuticas.

4.4 VARIÁVEIS

As variáveis coletadas para o estudo foram: idade, sexo, neoplasia diagnosticada, protocolo de quimioterapia em uso pelo paciente no momento da intervenção, causas de problemas relacionados a medicamentos, problemas relacionados a medicamentos, intervenções farmacêuticas, aceitabilidade das intervenções, *status* final do PRM e medicamentos envolvidos com as causas de potenciais PRMs encontradas.

4.5 PROCEDIMENTO

O estudo foi conduzido através de avaliação de registros de acompanhamento farmacoterapêutico e de intervenções farmacêuticas e, de análise de prontuário. Tais registros são resultado de avaliações de prescrições de medicamentos antineoplásicos e de filgrastima, desrazoxano, mesna, ácido folínico e bicarbonato de sódio previstos em protocolos de quimioterapia.

4.5.1 Descrição do processo de acompanhamento farmacoterapêutico e análise de prescrição pelo farmacêutico clínico

As análises de prescrição para pacientes pediátricos oncológicos internados, foram conduzidas por um farmacêutico clínico contratado e um farmacêutico residente, no turno da manhã, diariamente, excetuando-se os finais de semana e feriados, sob formato de acompanhamento farmacoterapêutico. Os seguintes parâmetros foram avaliados na referida validação de prescrição: características do paciente (neoplasia diagnosticada, idade, peso, altura e superfície corporal), protocolo de quimioterapia, dose do medicamento, ciclo de tratamento, intervalo, terapia de suporte (filgrastima, mesna, ácido folínico, desrazoxano e bicarbonato de sódio), ordem e intervalo de administração dos medicamentos, forma farmacêutica, via de administração, incompatibilidades farmacêuticas, interações medicamentosas e disponibilidade dos medicamentos na instituição.

Com o objetivo de facilitar o acompanhamento farmacoterapêutico dos protocolos, utilizou-se planilha em programa *Microsoft Office Excel*[®] para registro de dados do paciente (prontuário, idade, peso, altura, superfície corporal, diagnóstico, protocolo de quimioterapia em uso, fase do tratamento na data de avaliação farmacêutica). Durante o processo de análise da prescrição, os farmacêuticos acessaram e revisaram os protocolos de quimioterapia e bases de dados como *UptoDate*[®] e *Micromedex Solutions*[®]. As avaliações das prescrições de antineoplásicos foram registradas em evolução no prontuário eletrônico do paciente.

Após a avaliação da prescrição, se detectada alguma causa de PRM, o farmacêutico intervinha junto à equipes médica, de enfermagem ou outro profissional da saúde responsável, a fim de encaminhar a melhor conduta para prevenção e solução de PRM. Os dados relacionados à intervenção farmacêutica realizada foram registrados em planilhas eletrônicas, sinalizando-se a data em que foi realizada a intervenção, número do prontuário do paciente e se a intervenção foi aceita ou não pelo profissional da saúde.

4.5.2 Coleta de Dados

Foi solicitada à Coordenadoria de Gestão de Tecnologia da Informação e Comunicação (CGTI) do hospital, *query* relacionada a todas as prescrições de protocolos de quimioterapia, para pacientes internados, lançadas no sistema no período delimitado para o estudo (julho de 2017 a junho de 2019), identificadas com o nome do paciente, prontuário, data prevista para administração do medicamento e data e horário em que a prescrição foi lançada no sistema.

A partir das planilhas eletrônicas de registro de dados do acompanhamento farmacoterapêutico e de intervenções farmacêuticas foram analisadas e contabilizadas as variáveis do estudo. Na necessidade de dados complementares, os mesmos foram obtidos através de revisão de prontuário.

4.5.3 Classificação de causas de PRMs, potenciais PRMs e aceitabilidade de intervenções farmacêuticas

As causas de PRMs, os PRMs, tipos de intervenções farmacêuticas, a aceitabilidade das intervenções e o *status* final do PRM foram classificados seguindo-se a proposta da *Pharmaceutical Care Network Europe Foundation* (2019), a PCNE V 9.0 (Anexo A).

4.6 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados obtidos foram registrados em banco de dados no programa *Microsoft Office Excel*[®] e submetidos à análise estatística específica utilizando-se o software SPSS 18.0 para *Windows* (Illinois, USA). Estatística descritiva foi utilizada a fim de serem apresentados dados referentes a frequência absoluta e relativa, medidas de tendência central e dispersão entre as variáveis.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto de pesquisa foi apresentado para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob o número de registro 2018-0694 (Anexo D) e foi iniciado somente após a sua aprovação.

Os participantes envolvidos no estudo não foram submetidos a nenhum desconforto, visto que, foi realizada apenas consulta aos prontuários dos pacientes e a planilhas de registros de acompanhamento farmacoterapêutico e intervenções farmacêuticas. Em relação ao risco mínimo de quebra de confidencialidade dos dados, o pesquisador assume a responsabilidade de mantê-los e guardá-los sob sigilo e em anonimato. A coleta de dados foi realizada mediante acesso aos dados apenas no serviço interno do hospital. Os dados obtidos foram utilizados somente para esta pesquisa, sendo armazenados durante cinco anos e após destruídos, conforme a Resolução 466/2012 (BRASIL, 2012). Como o grupo de estudo foi constituído de uma coleta de dados de forma retrospectiva, foi assinado o Termo de Compromisso para Utilização de

Dados (Anexo B). Além disso, como foram analisados os dados do acompanhamento farmacoterapêutico do Serviço de Farmácia, foi assinado Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais (Anexo C).

5 RESULTADOS

Os resultados deste trabalho estão apresentado na forma de artigo científico em língua portuguesa a ser traduzido para língua inglesa e submetido ao *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. As normas para submissão de trabalhos para o periódico estão apresentadas no Anexo E.

Intervenções decorrentes do Acompanhamento Farmacoterapêutico de pacientes pediátricos durante o tratamento quimioterápico na internação hospitalar

Rafaela Dall Agnol¹, Maitê Telles dos Santos², Mariana Bohns Michalowski³ e Lídia Einsfeld²

1. Farmacêutica Residente em Onco-Hematologia, Serviço de Farmácia, Seção de Farmácia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.
2. Farmacêutica, Serviço de Farmácia, Seção de Farmácia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.
3. Professora do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e do Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

Resumo

Introdução: Na oncologia, o farmacêutico pode contribuir para a segurança e efetividade do tratamento, identificando, prevenindo e encaminhando soluções para problemas relacionados a medicamentos (PRMs). Contudo, ainda é preciso elucidar-se o perfil de PRMs no tratamento do câncer em pediatria, a fim de contribuir para nortear o processo de trabalho da farmácia clínica nesta área.

Metodologia: Realizou-se estudo transversal retrospectivo. Analisou-se os registros de acompanhamento farmacoterapêutico e intervenções farmacêuticas realizadas no período de julho de 2017 a junho de 2019, referentes a prescrições de quimioterápicos, filgrastima,

mesna, folinato de cálcio, desrazoxano e bicarbonato de sódio, para crianças e adolescentes de 0 a 19 anos internados. Coletou-se dados referentes à idade, sexo, neoplasia diagnosticada, protocolo de quimioterapia e medicamentos. Avaliou-se causas de PRMs, PRMs, intervenções farmacêuticas, aceitabilidade das intervenções e *status* final dos PRMs conforme classificação do *Pharmaceutical Care Network Europe V 9.0*.

Resultados: Identificou-se causas de PRMs para 86 pacientes, em 5,4% ($n=244$) das prescrições analisadas no acompanhamento farmacoterapêutico. Maior número de prescrições com causa de PRMs foi encontrado para pacientes com 0 a 4 anos (48,4%) e diagnosticados com leucemia (63,9%). Registrou-se maioria de causas de PRMs relacionada à seleção do medicamento (52%) e à dose (18,5%). Os principais PRMs foram referentes à efetividade (49,2%) e à segurança (33,2%) do tratamento. Foi aceito e totalmente implementado 92,2% das intervenções farmacêuticas. Foi totalmente resolvido 90,6% dos PRMs. Mercaptopurina (15,2%), filgrastima (14,3%) e metotrexato (8,2%) apresentaram maioria de prescrições com causas de PRMs, predominado a falta de tratamento ou tratamento incompleto mesmo tendo indicação (34%, 56,4% e 33,3%, respectivamente). Antineoplásicos orais representaram 36% das prescrições com causas de PRMs. O protocolo do *Berlin-Frankfurt-Münster Study Group* (2009) para tratamento de leucemia linfocítica aguda apresentou maior frequência de prescrições com causas de PRMs (32,2%).

Conclusão: O farmacêutico precisa atentar para casos de falta de tratamento mesmo tendo indicação, intervindo junto a outros profissionais. É necessário acompanhamento de exames laboratoriais e atenção especial aos quimioterápicos orais. A alta aceitabilidade e implementação das intervenções farmacêuticas mostra que seu trabalho pode ser fundamental na condução dos protocolos de quimioterapia na pediatria.

Palavras-chave: farmácia clínica, problemas relacionados a medicamentos, oncologia, quimioterapia, pediatria

Introdução

O câncer infantil, apesar de raro quando comparado com as neoplasias em adultos, é a maior causa de mortes por doença entre crianças e adolescentes na faixa etária de 1 a 19 anos, no Brasil¹. Apresenta características histológicas próprias e comportamento clínico distinto^{2,3}, tendo a quimioterapia como seu o principal tratamento, já que beneficia os pacientes no que diz respeito à diminuição de chances de metástases e recaídas, aumentando, assim, os níveis de sobrevida⁴. Os resultados terapêuticos alcançados são ainda melhores e menor é a toxicidade inerente quando diferentes medicamentos quimioterápicos são utilizados em associação (poliquimioterapia), nas doses e sequência cronológica de administração adequadas e em protocolos de tratamento bem conduzidos⁵.

Entretanto, esta abordagem complexa de tratamento somada à vulnerabilidade clínica dos pacientes com câncer, torna a quimioterapia um dos tratamentos medicamentosos mais comumente associados na literatura com a possibilidade de ocorrência de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs)⁶⁻⁸. *Um PRM é um evento ou circunstância envolvendo a terapia medicamentosa que realmente ou potencialmente interfere com os resultados de saúde desejados.* Entretanto, segundo a classificação PCNE V9.0, do *Pharmaceutical Care Network Europe*, nem sempre um PRM acontece, mas é importante que sejam identificadas as causas que poderiam levar a este PRM a fim de, preveni-lo ou então solucioná-lo. A causa é um fato, uma atitude ou falta de atitude que pode levar ou leva a um problema relacionado a medicamento, podendo um PRM ser consequência de mais de uma causa⁹.

Sabe-se que, pacientes pediátricos apresentam risco aumentado de sofrerem com PRMs, devido aos regimes de tratamento prolongados, à poliquimioterapia utilizada no câncer infantil, à administração programada dos medicamentos e à necessidade de ajustes de dose frequentes conforme mudanças de peso e altura e, risco de toxicidade.^{7,10} Diminuição de função renal e de função hepática também são responsáveis por maior risco à ocorrência de PRMs.¹¹

A terapia em oncologia pediátrica requer intensa monitorização.¹² Uma das formas de contribuir para a prevenção da ocorrência ou então solução de PRMs é o acompanhamento farmacoterapêutico, em que, o farmacêutico clínico participa na

condução dos protocolos de quimioterapia de forma sistemática e contínua. Neste processo de trabalho, o farmacêutico monitora a necessidade de individualização posológica e o risco relacionado à margem terapêutica estreita dos fármacos utilizados e realiza intervenções junto às demais equipes assistenciais, ao paciente e seus cuidadores, na busca da prevenção e soluções para reações adversas a medicamentos, interações medicamentosas, incompatibilidades físico-químicas,^{10,12,13} dentre outras causas de PRMs.

Diversos estudos têm demonstrado o papel do acompanhamento farmacoterapêutico e dos resultados das intervenções farmacêuticas na prevenção e resolução de PRMs, especificamente na área da oncologia.^{6-8,10,14} Contudo, ainda é preciso elucidar o acompanhamento de crianças e adolescentes em tratamento quimioterápico a fim de contribuir para nortear o processo de trabalho do farmacêutico nesta área. Por conseguinte, o presente estudo teve por objetivo avaliar o acompanhamento farmacoterapêutico centrado na revisão de prescrições de protocolos de quimioterapia em uma unidade de oncologia pediátrica de um hospital universitário.

Metodologia

Foi conduzido um estudo do tipo transversal retrospectivo na Unidade de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rio Grande do Sul, Brasil. Esta unidade de internação dispõe de 24 leitos destinados a pacientes

pediátricos atendidos pelas equipes do Serviço de Oncologia Pediátrica e Hematologia Pediátrica.

Foram analisados todos os registros de acompanhamento farmacoterapêutico e intervenções farmacêuticas realizadas no período de julho de 2017 a junho de 2019, referente a prescrições de protocolos de quimioterapia, para todas as crianças e adolescentes internados na Unidade de 0 a 19 anos, sendo que aproximadamente 90% destas são atendidas pelo Sistema Único de Saúde.

Foram considerados para inclusão e análise de dados apenas as prescrições de medicamentos quimioterápicos e de filgrastima, mesna, folinato de cálcio, desrazoxano e bicarbonato de sódio (componentes de terapia de suporte prevista em protocolos de quimioterapia) avaliadas pelo farmacêutico. Também foram incluídas no estudo as prescrições de quimioterápicos e filgrastima no momento da alta hospitalar. Somente foram consideradas as intervenções farmacêuticas realizadas para prescrições de quimioterápicos e da terapia de suporte supracitada.

Foram excluídas do estudo as intervenções farmacêuticas referentes a prescrições de medicamentos não previstos em protocolos de quimioterapia, assim como os ciclos de quimioterapia realizados ambulatorialmente ou para administração intratecal no Centro Cirúrgico Ambulatorial da referida instituição.

Os registros de intervenções foram relativos ao acompanhamento farmacoterapêutico realizado por um farmacêutico clínico contratado e um farmacêutico

residente, cujas revisões de prescrição são realizadas no turno da manhã, diariamente, excetuando-se os finais de semana e feriados. Os seguintes parâmetros foram considerados na referida validação de prescrição pelos farmacêuticos: características do paciente (neoplasia diagnosticada, idade, peso, altura e superfície corporal), protocolo de quimioterapia, ciclo de tratamento, necessidade do medicamento, tempo de tratamento, forma e apresentação farmacêutica, dose, posologia, horário de administração, ordem e intervalo de administração dentre os medicamentos, via de administração, tempo de infusão endovenosa, incompatibilidades físico-químicas, interações medicamentosas e disponibilidade e logística dos medicamentos na instituição.

Com o objetivo de facilitar o acompanhamento farmacoterapêutico dos protocolos, utilizou-se planilha em programa *Microsoft Office Excel*[®] para registro de dados do paciente coletados no prontuário eletrônico durante a avaliação das prescrições. Durante o processo de análise da prescrição, os farmacêuticos acessaram e revisaram os protocolos de quimioterapia originais e bases de dados como *UptoDate*[®] e *Micromedex Solutions*[®]. As avaliações das prescrições de antineoplásicos foram registradas em evolução no prontuário eletrônico do paciente.

Após a avaliação da prescrição, se detectada alguma causa de PRM, o farmacêutico intervinha junto às equipes médica e de enfermagem ou outro profissional da saúde responsável, a fim de encaminhar a melhor conduta para prevenção ou solução de PRM. Os dados relacionados à intervenção farmacêutica realizada foram registrados

em planilhas eletrônicas, sinalizando-se se a intervenção foi aceita ou não pelo profissional da saúde.

A partir dos registros realizados pelos farmacêuticos no momento da avaliação da prescrição e de análise em prontuário, as variáveis coletadas para o estudo foram:

- idade,
- sexo,
- neoplasia diagnosticada,
- protocolo de quimioterapia em uso pelo paciente no momento da intervenção,
- causas de potenciais PRMs,
- potenciais PRMs,
- tipos de intervenções farmacêuticas,
- aceitabilidade das intervenções,
- *status* final do PRM e
- medicamentos envolvidos com as causas de potenciais PRMs encontradas.

As causas de PRMs, os PRMs, tipos de intervenções farmacêuticas, a aceitabilidade das intervenções e o *status* final do PRM foram classificados seguindo-se proposta da *Pharmaceutical Care Network Europe Foundation* versão 9.0,⁹ a classificação PCNE V 9.0.

Este trabalho teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob projeto de número 2018-0694. As informações obtidas na

pesquisa foram registradas em banco de dados no programa *Microsoft Office Excel*[®] e submetidas à análise estatística específica utilizando-se o software SPSS 18.0 para *Windows* (Illinois, USA). Utilizou-se estatística descritiva a fim de serem apresentados dados referentes a frequência absoluta e relativa, medidas de tendência central e dispersão entre as variáveis.

Resultados

Dados epidemiológicos

No período de 2 anos, foram prescritos protocolos de quimioterapia para 197 pacientes internados na Unidade de Oncologia Pediátrica, totalizando 7267 prescrições de medicamentos quimioterápicos. As prescrições de terapia de suporte, com exceção da filgrastima, foram consideradas vinculadas à prescrição do quimioterápico para o cálculo do total de prescrições, como por exemplo, as associações doxorubicina e dexrazoxano, folinato de cálcio e metotrexato e, ciclofosfamida e mesna.

Foram avaliadas pelos farmacêuticos clínicos, por meio do acompanhamento farmacoterapêutico, 4436 prescrições no período do estudo, totalizando 61% das prescrição de protocolo de quimioterapia. Foram identificados PRMs em 5,4% destas prescrições ($n=244$), os quais foram detectados a partir de 292 causas de origem e que levaram à realização de intervenções por parte do profissional farmacêutico. Dentre os pacientes com internação no período do estudo, 43,6% destes ($n=86$) receberam alguma

intervenção farmacêutica relativa ao seu protocolo de quimioterapia durante o período, conforme demonstra a Tabela 1.

Tabela 1. Características dos pacientes ($n=86$) que tiveram prescrições ($n=244$) com ao menos um tipo de causa de PRM identificada por meio de acompanhamento farmacoterapêutico de protocolos de quimioterapia.

		Pacientes com PRM [n (%)]	Prescrições com causas de PRMs identificadas [n (%)]
Idade	0 a 4 anos (Média = $1,77 \pm 1,232$)	34 (39,5)	118 (48,4)
	5 a 9 anos (Média = $6,36 \pm 1,042$)	21 (24,4)	61 (25,0)
	10 a 14 anos (Média = $12,50 \pm 1,261$)	19 (22,2)	40 (16,4)
	15 a 19 anos (Média = $16,55 \pm 1,839$)	12 (14,0)	25 (10,2)
Sexo	Masculino	60 (69,8)	162 (66,4)
	Feminino	26 (30,2)	82 (33,6)
Grupo diagnóstico*	Leucemias	44 (51,2)	156 (63,9)
	Tumores ósseos malignos	11 (12,8)	27 (11,1)
	Linfomas	10 (11,6)	15 (6,1)
	Neoplasias do Sistema Nervoso Central	9 (10,5)	12 (4,9)
	Neoplasias do Sistema Nervoso Simpático	4 (4,7)	10 (4,1)
	Retinoblastomas	2 (2,3)	9 (3,7)
	Sarcomas de partes moles	2 (2,3)	3 (1,2)
	Histiocitose	1 (1,2)	7 (2,9)
	Neoplasias de células germinativas	1 (1,2)	3 (1,2)
	Síndrome de Li Fraumeni	1 (1,2)	1 (0,4)
	Tumores renais	1 (1,2)	1 (0,4)

PRM = problema relacionado a medicamentos

*Classificação adaptada de *International Classification of Childhood Cancer*³.

Das 244 prescrições com causa de PRMs, 48,4% estavam prescritas para pacientes na faixa etária de 0 a 4 anos de idade e 66,4% para pacientes do sexo masculino. No que diz respeito ao grupo diagnóstico, 63,9% das prescrições com causas de PRMs foram para pacientes diagnosticados com algum tipo de leucemia. A leucemia linfocítica aguda (LLA) foi a neoplasia mais predominante na amostra, representada por 142 prescrições para 36 pacientes (41,9% do total de pacientes). O segundo grupo diagnóstico com maior número de prescrições com causas de PRMs foi o de tumores ósseos malignos, destacando-se o osteossarcoma com 8,2% das prescrições ($n=20$).

Causas de PRMs

Dentre o total de 292 causas de PRMs registradas, maior número foi relacionado à seleção do medicamento (52,0%; $n=152$), sendo destas 31,8% de indicação sem tratamento ou tratamento incompleto (referentes principalmente a casos da necessidade de prescrição do medicamento) e 8,8% de tratamento sem indicação ou então contraindicado no momento (exclusão da prescrição). Encontrou-se 18,5% de causas de PRMs conforme a dose prescrita, com maior número de causas de sobredose (7,8%) (Tabela 2). Ao serem cruzados os dados de total de causas de PRMs com as diferentes faixas etárias, 56,4% das intervenções relacionadas à dose do medicamento foram direcionadas a pacientes de 0 a 4 anos.

Tabela 2. Tipos de causas de PRMs ($n=292$), segundo a classificação PCNE V 9.0.

Causas de PRMs	Total [n (%)]
Seleção do medicamento	152 (52,0)
Falta de tratamento ou tratamento incompleto mesmo tendo indicação	93 (31,7)
Combinação inapropriada de medicamentos	26 (8,9)
Uso do medicamento previsto no protocolo, porém, contraindicado	23 (7,8)
Sem indicação para prescrição do medicamento	6 (2,0)
Duplicidade de medicamento ou então de classe terapêutica	3 (1,0)
Seleção do medicamento inadequada conforme protocolo	1 (0,3)
Forma farmacêutica	3 (1,0)
Forma farmacêutica inapropriada para o paciente	3 (1,0)
Dose	54 (18,5)
Sobredose	23 (7,8)
Subdose	16 (5,5)
Posologia muito frequente	7 (2,4)
Posologia pouco frequente	3 (1,0)
Instruções de horários de administração inadequadas ou não especificadas	5 (1,7)
Duração do tratamento	7 (2,4)
Tempo muito curto de tratamento	5 (1,7)
Tempo muito longo de tratamento	2 (0,7)
Dispensação	10 (3,4)
Medicamento prescrito não disponível na instituição	10 (3,4)
Processo do uso do medicamento	30 (10,3)
Medicamento administrado pela via errada	19 (6,5)
Aprazamento ou intervalo de administração inadequados	11 (3,8)
Relacionado à transferência do paciente	18 (6,1)
Necessidade da prescrição de medicamentos para uso domiciliar após alta hospitalar	13 (4,4)
Informações incompletas sobre medicamentos na alta hospitalar	5 (1,7)
Outras	18 (6,2)
<ul style="list-style-type: none"> ● Diluição inadequada dos medicamentos administrados por via parenteral ● Logística do medicamento na instituição ● Prescrição com informações incompletas ● Dose prescrita com unidade de medida inadequada 	8 (2,7) 7 (2,4) 2 (0,7) 1 (0,3)

PRMs: problemas relacionados a medicamentos

Problemas relacionados a medicamentos

Problemas relacionados a medicamentos fazem parte da farmacoterapia. No entanto se não detectados previamente e manejados pela equipe de saúde, podem acarretar resultados negativos em saúde e potencial dano ao paciente. Problemas relacionados com a efetividade do tratamento foram o tipo de PRM mais frequentemente encontrado (49,2%; $n=120$), seguido por aqueles relacionados à segurança do tratamento (33,2%; $n=81$), conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3. PRMs identificados de acordo com a classificação PCNE V 9.0.

PRM	Total [n (%)]
Efetividade do tratamento	120 (49,2)
Tratamento com efeito insuficiente	25 (10,2)
Sintomas ou indicação não tratados	95 (38,9)
Segurança do tratamento	81 (33,2)
Possibilidade de ocorrerem eventos adversos	81 (33,2)
Outros	36 (14,8)
Problemas com custo-efetividade do tratamento	17 (7,0)
Tratamento desnecessário	26 (10,7)

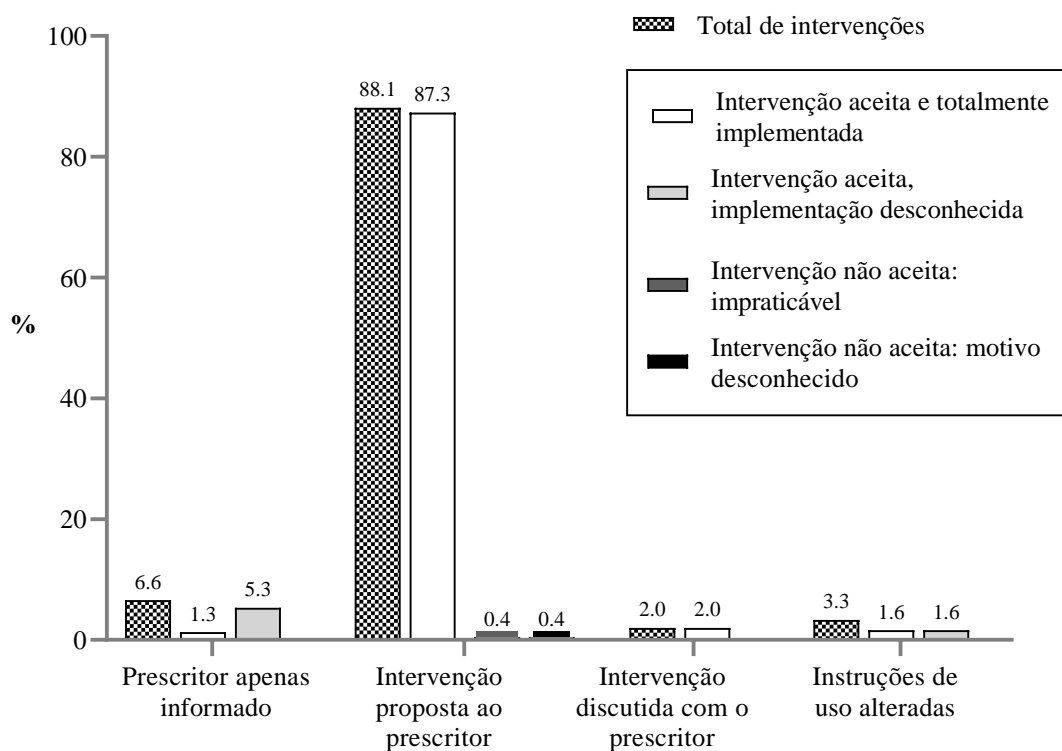
PRMs: problemas relacionadas a medicamentos

Intervenções farmacêuticas

Conforme os tipos de causas de PRMs identificadas, foram realizadas intervenções farmacêuticas, encaminhando-se a solução mais conveniente junto ao prescritor ou a outros profissionais. Realizou-se 1 intervenção para cada prescrição com

identificação de PRM sendo que, 88,1% das intervenções ($n=215$) foi direcionado propondo-se ao prescritor alguma alteração. Foram aceitas e totalmente implementadas 92,2% do total de intervenções. Das intervenções realizadas junto ao prescritor, 99,1% foi aceito representando 87,3% do total de intervenções. Em 7,3% das intervenções, houve aceitabilidade, porém, a implementação da proposta é desconhecida. As intervenções de instruções de uso do medicamento foram aquelas direcionadas tanto ao médico como também à equipe de enfermagem (Figura 1).

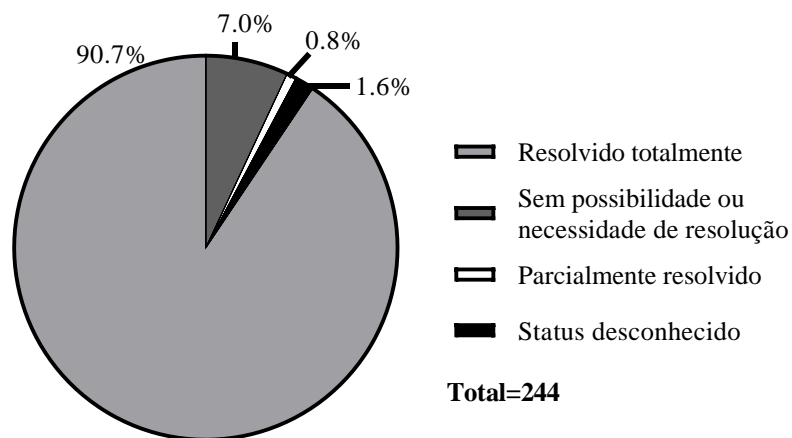
Figura 1. Intervenções farmacêuticas e aceitabilidade das mesmas (PCNE V 9.0).



Status final dos PRMs

Quanto ao *status* final do PRM, 90,6% dos PRMs ($n=221$) foi totalmente resolvido, enquanto 7,0% ($n=17$) não possuía possibilidade ou necessidade de resolução, 11,6% ($n=4$) teve o *status* final desconhecido e 0,8% ($n=2$) foi parcialmente resolvido. Dos PRMs com *status* final totalmente resolvido, 35,7% destes relacionaram-se com a segurança e 48,4% com a efetividade do tratamento.

Figura 2. *Status* final dos PRMs (problemas relacionados a medicamentos) (PCNE V 9.0).



Medicamentos

Foram realizadas intervenções decorrentes do acompanhamento farmacoterapêutico para 39 medicamentos. Mercaptopurina (15,2%), filgrastima (14,3%) e metotrexato (8,2%), independente da via de administração, apresentaram maior frequência de prescrições com causas de PRMs. Consequentemente, o número de causas de PRMs por medicamento, também foi maior para estes três (figura 3).

Para a mercaptopurina, maior número das causas encontradas foi referente à falta de tratamento ou tratamento incompleto conforme a indicação (34%; $n=16$), à sub dose prescrita (17,0%; $n=8$) e tempo de tratamento (5,4%; $n=2$). As principais causas de PRMs registradas para a filgrastima também foram relacionadas à seleção do medicamento: 56,4% ($n=22$) foram referentes ao fato de não ter sido prescrita mesmo tendo indicação e 12,8% ($n=5$) para medicamento prescrito sem indicação. Quanto ao metotrexato, 33,3% ($n=8$) das intervenções foram realizadas conforme a falta de tratamento ou tratamento incompleto e 29,2% ($n=7$) relacionadas à possibilidade de interações com outros medicamentos.

Ressalta-se que, dentre as 244 prescrições com causas de PRMs, 36% ($n=89$) foram referentes a antineoplásicos de administração oral (tretinoína, ciclofosfamida, dasatinibe, hidroxiuréia, imatinibe, mercaptopurina, metotrexato, mitotano, temozolomida e tioguanina). Deste valor, 16,8% era de quimioterápicos prescritos no momento da alta hospitalar para uso domiciliar.

Protocolos de quimioterapia

Foram encontradas causas de PRMs em prescrições de 38 diferentes protocolos de quimioterapia ou abordagens quimioterápicas curativas, adjuvantes, paliativas, de primeira ou segunda linha de tratamento. Maior número de causas foram identificadas para o protocolo de primeira linha de tratamento da LLA, o *Berlim-Frankfurt-Münster*

*Study Group*¹⁵ com 32,8% das prescrições com alguma causa de PRM. O segundo protocolo com maior número de prescrições com causas de PRMs foi o protocolo de primeira linha de tratamento do osteossarcoma, do Grupo Brasileiro de Tratamento de Osteossarcoma, o GBTO (5,7%; n=14).¹⁶

Na amostra de pacientes com LLA, 26 pacientes utilizaram o BFM 2009 com uma média de 3,0 prescrições com causas de PRMs por paciente, e até 9 prescrições com causas para um paciente. Também chama atenção o total de prescrições com causas de PRMs para o Interfant-06,¹⁷ utilizado no tratamento de crianças menores de 1 ano de idade (7,4%; n=18), com uma média de 6 prescrições por paciente (Tabela 4).

Tabela 4. Total de prescrições com ao menos uma causa de PRM para protocolos utilizados no tratamento da leucemia linfocítica aguda.

Protocolo	Pacientes em uso do protocolo [n (%)]	Intervenções realizadas [n (%)]
BFM 2009 ¹⁵	26 (30,2)	80 (32,8)
Interfant-06 ¹⁷	3 (3,8)	18 (7,7)
UKALL ¹⁸	2 (2,3)	17 (7,0)
EsPhALL ¹⁹	2 (2,3)	12 (4,9)
COG AALL0031 ²⁰	2 (2,3)	5 (2,0)
Outros	4 (4,6)	9 (3,6)

PRM: problema relacionado a medicamentos

BFM 2009: *Berlin-Frankfurt-Münster Study Group* 2009.

Interfant-06: *International Collaborative Treatment Protocol for Infants under One Year with Acute Lymphoblastic or Biphenotypic Leukemia.*

UKALL: *Medical Research Council for United Kingdom Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia.*

EsPhALL: *European intergroup study on post-induction treatment of Ph+ ALL.*

COG AALL0031: *Children's Oncology Group Study protocol.*

Discussão

A identificação de problemas relacionados a medicamentos depende da intensidade em que o acompanhamento farmacoterapêutico é realizado.¹⁰ Farias et al. demonstraram que sem a presença de um serviço de farmácia clínica em uma unidade de Hematologia de um hospital universitário no Brasil, foram identificados PRMs em apenas 0,9% de prescrições de quimioterapia. Após a estruturação do serviço, a identificação de PRMs dobrou (2%).¹⁰ Em uma unidade de Oncologia e Hematologia de um hospital universitário francês, foram identificados PRMs em 12,6% das prescrições, considerando a quimioterapia e a terapia de suporte para cálculo dos resultados.⁸ Em outro estudo, também na França, identificou-se causas de PRMs em 3,2% de prescrições de quimioterapia em adultos.²¹ Para crianças internadas em unidade de pediatria geral no Irã, identificou-se causas de PRMs nas prescrições de 80,4% dos pacientes amostrados.²² Já estudo realizado apenas com quimioterápicos administrados por via endovenosa em oncopediatria, encontrou uma taxa de 6,9% de prescrições com PRMs.²³

Em nosso estudo, foi identificada pelo menos uma causa de PRM em 5,4% das prescrições analisadas, demandando intervenções por parte do profissional farmacêutico. Salientando-se que, mesmo com apenas 61% do total de prescrições tendo sido analisadas, 43,6% dos pacientes tiveram prescrições com causas de PRMs identificadas pelo farmacêutico. O número de causas de PRMs e de intervenções farmacêuticas realizadas poderia ter sido ainda maior se 100% das prescrições tivesse sido alcançado no

acompanhamento. O serviço de farmácia clínica da instituição do estudo atua de segunda a sexta, sendo que as atividades relacionadas à revisão de prescrições de quimioterapia na oncologia pediátrica concentram-se apenas no turno da manhã. Nossos resultados apontam para a necessidade de ampliação desta atividade. Além disso, resultados para PRMs poderiam ser ainda mais expressivos se tivessem sido consideradas para análise as intervenções realizadas para prescrições de todas as classes de medicamentos, tais como corticoides, antibióticos, analgésicos, antieméticos e anti-histamínicos.

Obteve-se maioria de prescrições com causas de PRMs em pacientes de 0 a 4 anos de idade e do sexo masculino. Contudo, a amostra do estudo possui maior número de pacientes destas populações. Pacientes de 0 a 4 anos e do sexo masculino são as principais características populacionais registradas mundialmente para o câncer infantil.² Número mais significativo de prescrições com causas de PRMs foi identificado para pacientes com leucemia (63,9%; $n=156$). A maioria de pacientes do estudo tinha diagnóstico de leucemia, que é o câncer infantojuvenil mais comum em todo mundo e a neoplasia mais incidente entre pacientes de 0 a 4 anos.²

O sexo não pode ser considerado um fator de risco significativo para PRMs em crianças, visto que, diferenças hormonais e fisiológicas não estão bem estabelecidas nestes pacientes.^{22,23} Entretanto, é preciso considerar que crianças e adolescentes apresentam constante alteração de peso, altura e, conseqüentemente, de superfície corporal, relacionada ao crescimento que, tem ritmo mais acelerado, principalmente, nos

primeiros 2 anos de vida. Além disso, questões ligadas à nutrição como aporte proteico inadequado²⁴ e o uso de corticoides também influenciam no desenvolvimento corpóreo.²⁵ Quimioterápicos apresentam margem terapêutica estreita e pequenas desvios podem facilmente acarretar doses subterapêuticas ou aumento das chances de toxicidade.²⁶ Portanto, é preciso atenção para atualização de doses na prescrição de um novo ciclo de quimioterapia ou até mesmo durante o ciclo, conforme a clínica do paciente.^{15,23,27} Isto ajuda a esclarecer o expressivo registro de causas de PRMs relacionadas à dose em nosso estudo, principalmente para pacientes de 0 a 4 anos.

Os tipos de causas de PRMs identificadas foram semelhantes aos de outros estudos, mesmo tendo-se em conta a limitação relacionada às diferentes classificações para PRMs entre eles. Na Turquia, estudo que considerou os medicamentos quimioterápicos e a terapia de suporte, encontrou, seguindo a classificação PCNE V8.01, equivalente à PCNE V9.0,⁹ maior número de causas de PRMs associadas à seleção do medicamento (41,4%) principalmente para casos em que o tratamento não estaria prescrito mesmo tendo indicação (18,7%).⁶ Kucuk e colaboradores, utilizando a classificação PCNE V7.0, também encontraram maior número de causas de PRMs relacionadas à seleção do tratamento (22,6%) em estudo que destacou PRMs na associação de imunoterapia aos protocolos de quimioterapia.²⁸ Para Farias et al., após a implementação do serviço de farmácia clínica, foi encontrado maior número de problemas nas prescrições de quimioterápicos relacionados à dose (33%), dia de

administração no ciclo (14%) e duração do tratamento (13%).¹⁰ Para pacientes adultos, Rancho e colaboradores encontraram apenas 7,6% de problemas referentes à seleção do tratamento antineoplásico, enquanto, 40,9% foram relacionados a dose do quimioterápico.²¹ Dentre os problemas mais comuns encontrados em estudo realizado na área de oncologia pediátrica, 42% foram relacionados à seleção do medicamento, da dose e da via de administração.²⁹

É importante destacar o maior número de causas de PRMs relacionadas à seleção de medicamentos. Podem ter contribuído para estes resultados, a complexidade de sequência e intervalo de administração entre os diferentes antineoplásicos dentro do ciclo de quimioterapia, as múltiplas variações farmacológicas entre os diferentes ciclos de um mesmo protocolo e a *performance* clínica do paciente²⁶ (processos infecciosos, contagem de células hematológicas, função renal, hepática, cardíaca, toxicidade medicamentosa, nutrição, uso concomitante de medicamentos).

Ao serem identificadas causas de sobredose, posologia muito frequente, tratamento contraindicado ou sem necessidade e de combinações inapropriadas de medicamentos contribuiu-se para prevenção da ocorrência de PRMs relacionados à segurança. Sobredose, doses desnecessárias e tempo prolongado de tratamento quimioterápicos aumentam o risco de eventos adversos graves tais como neutropenia, anemia, trombocitopenia, tiflites, mucosite, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e neurotoxicidade.^{30,31} Por outro lado, a identificação de causas de

PRMs referentes a subdose, tratamento não prescrito mesmo tendo indicação, posologia pouco frequente e tempo de tratamento inferior ao preconizado, contribuiu para evitar ou solucionar PRMs de efetividade do tratamento. PRMs de efetividade do tratamento se não solucionados podem acarretar, dentre as piores consequências, na recidiva da neoplasia.^{27,32}

A partir da identificação das causas de PRMs, realizou-se intervenções farmacêuticas com o objetivo de prevenir ou encaminhar soluções para possíveis PRMs, aumentando a segurança do paciente quando no uso de medicamentos. Neste estudo, as intervenções realizadas tiveram elevada aceitação e implementação (92,2%) por outros profissionais, principalmente de prescritores, se comparado a outros estudos (de 59,5% a 88,3% de aceitabilidade e implementação).^{6,22,28} Por consequência, a aceitabilidade das intervenções repercutiu no *status* final dos PRMs, sendo que 90,6% deles foi totalmente resolvido. Pode contribuir para explicar os resultados observados o fato de que os farmacêuticos do nosso estudo possuem suas atividades clínicas voltadas exclusivamente para os pacientes da oncologia e hematologia pediátricas e a proximidade que eles possuem com as demais equipes de assistência ao paciente. Diariamente, participam de *rounds* multiprofissionais, frequentam a unidade de internação e interagem diretamente com as equipes de enfermagem e médica, sendo referência no que diz respeito ao uso de medicamentos. Realizam cuidado direto ao paciente, como por exemplo, por meio da conciliação medicamentosa em todos os momentos de transição do cuidado e orientações

para alta hospitalar. Além disso, interagem com outros profissionais da equipe de saúde além de médicos e enfermeiros, como nutricionistas, assistentes sociais e psicólogos, o que contribui para o conhecimento ampliado do estado de saúde e social do paciente, auxiliando na avaliação e otimização da farmacoterapia.

A mercaptopurina foi o medicamento para o qual realizou-se maior número de intervenções. É utilizada no tratamento da LLA³³ e está disponível no mercado brasileiro na forma de comprimidos com 50 mg do fármaco. A sua dose diária deve ser calculada, individualmente, conforme a superfície corporal do paciente,^{15,17,33} o que nem sempre irá corresponder à tomada de um comprimido inteiro diário, na apresentação disponível.

Pacientes pediátricos apresentam risco aumentado para PRMs pelo fato da indisponibilidade de diferentes formulações farmacêuticas, sobretudo líquidas, capazes de atender o tratamento necessário para esta população.³⁴ Sob esta condição, é possível que seja feita preparação extemporânea da mercaptopurina para viabilizar o fracionamento da dose.³³ Além disso, os protocolos consideram a dose cumulativa ao longo do ciclo de quimioterapia,^{15,33} sendo então, adotada na instituição de estudo, a distribuição da dose total em dias específicos da semana. Isto viabiliza a administração de doses que seriam muito baixas em relação à apresentação do medicamento ou então permite a administração do comprimido inteiro para pacientes adolescentes ou que já são capazes de degluti-lo. Contudo, os resultados de nosso estudo mostram que, apesar das facilidades citadas, os profissionais envolvidos na condução do protocolo de

quimioterapia, incluindo o farmacêutico, precisam atentar às datas de administração e tempo de tratamento da mercaptopurina e, a mudanças de superfície corporal do paciente. Exemplificam essa necessidade a maior frequência de intervenções relacionadas a causas de PRMs para medicamento não prescrito apesar de ter a indicação, tempo curto de tratamento e subdose.

A mielossupressão é a toxicidade mais importante do tratamento oncológico, podendo acarretar maior risco de sangramento e infecções. Em função disto, a filgrastima, ou fator de crescimento de colônia de granulócitos (G-CSF), tem seu uso recomendado para ser prescrita antes, durante ou após o término do ciclo, com a finalidade de prevenir ou superar a neutropenia. A filgrastima também é utilizada em protocolos de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo na fase de mobilização de células precursoras para a periferia.³³ O tempo de tratamento e necessidade deste medicamento depende do número mínimo de neutrófilos a ser atingido em cada fase dos protocolos de quimioterapia.^{15,33,35} Profilaxia com filgrastima, no tempo de tratamento e dose adequados contribui para reduzir o risco de neutropenia febril, que é uma emergência oncológica. A neutropenia febril possui como consequências hospitalização prolongada e tratamentos adicionais, atrasos de ciclos e redução de doses de quimioterápicos com comprometimento dos desfechos clínicos desejados.^{27,35}

Destaca-se que, em nosso estudo, do total de causas de PRMs encontradas para filgrastima, 56,4% foram relacionadas à falta de prescrição eletrônica. Todas as

intervenções realizadas para este medicamento foram aceitas, contribuindo para prevenção de PRMs relacionados a sintomas ou indicações não tratados, podendo ser um deles a neutropenia febril.

Pacientes em tratamento para LLA e osteossarcoma requerem a utilização de altas doses de metotrexato por via endovenosa – acima de 2 g/m².^{15,16} Por exemplo, o uso concomitante de omeprazol ou de sulfametoxazol e trimetoprima (utilizados principalmente como profilaxias de eventos adversos decorrentes do tratamento oncológico), entre as 24 horas prévias até 72 horas após administração do metotrexato, prejudica a excreção renal deste medicamento levando a aumentando do seu nível sérico. Nível sérico elevado do metotrexato pode levar a toxicidade grave neurológica, hematológica, hepática, renal e do trato gastrointestinal.^{15,16} Outro exemplo é a combinação contraindicada de imatinibe com o paracetamol que aumenta as chances de hepatotoxicidade.³⁶

Sabe-se que determinadas etapas do tratamento oncológico pediátrico são conduzidas na internação por apresentarem maior complexidade e risco de toxicidade. Contudo, por exemplo, a fase mais longa do tratamento da LLA, a manutenção do protocolo BFM 2009, tem programação média para ocorrer ao longo de 18 meses, utilizando apenas antineoplásicos orais. Enquanto isso, na internação, a administração de quimioterápicos orais ocorre por curtos períodos, em ciclos distintos distribuídos ao longo de aproximadamente 6 meses.¹⁵

Sendo assim, o resultado encontrado de que 36% das prescrições com causas de PRMs era referente a medicamentos administrados por via oral reverbera a necessidade do trabalho farmacêutico em todas as etapas do tratamento oncológico de pacientes pediátricos. O advento dos quimioterápicos orais viabilizou o tratamento de pacientes oncológicos no seu domicílio porém, estudos mostram que no ambulatório além de PRMs relacionados à prescrição e uso do medicamento, fatores de adesão e de entendimento do paciente e de seus cuidadores podem afetar a qualidade do tratamento.^{7,29} Uma das limitações do acompanhamento farmacoterapêutico avaliado no estudo é a perda do seguimento de pacientes que continuam o tratamento em regime ambulatorial, pois os farmacêuticos em questão tem suas atividades focadas apenas na internação.

Em relação aos protocolos de quimioterapia, a maioria dos pacientes da amostra fizeram uso do BFM 2009, como consequência do número de pacientes com diagnóstico de LLA. Esta maioria pode ter sido responsável pelo maior número de causas de PRMs identificadas para este protocolo. Contudo, protocolos que requerem prescrição de mais de 3 antineoplásicos por ciclo apresentam risco aumentado a PRMs.²¹ São utilizados, neste protocolo, antineoplásicos de diferentes categorias farmacológicas tais como asparaginase, antraciclinas, alcalóides da vinca, agentes alquilantes, agentes antimetabólitos e corticóides. Esse protocolo do *Berlin-Frankfurt-Münster Study Group* é utilizado como primeira linha de tratamento para LLA e estratifica os pacientes conforme grupos de risco para ocorrência de recidiva. O tratamento inclui quatro fases: a

indução que objetiva a remissão completa da doença e a restauração da hematopoiese normal; a consolidação, com intensidade ajustada conforme a estratificação de risco, a fim de reduzir células leucêmicas na medula óssea indetectáveis à microscopia eletrônica; a manutenção para erradicação de células leucêmicas residuais e a reindução, intercalada com a fase de manutenção, com os mesmo fármacos da indução.¹⁵

Os demais protocolos, como o Interfant-06 utilizado como primeira linha de tratamento da LLA no lactente¹⁷, o EsPhALL utilizado no tratamento de LLA cromossomo Philadelphia positivo¹⁹ e o UKALL¹⁸ utilizado para tratamento de LLA em primeira recaída apresentaram menor número total de intervenções em comparação ao BFM 2009. Contudo, destaca-se a média de intervenções realizadas por paciente (média de 6 a 8 intervenções). As causas de PRMs identificadas para estes protocolos que mais chamam atenção foram dose cumulativa e tempo de tratamento da mercaptopurina para o Interfant-06; dose e interações do imatinibe com outros medicamentos no EsPhALL e; no UKALL, adaptações de dose e frequência de administração da pegaspargase conforme a indisponibilidade de erwinase na instituição e intervalo de administração entre a vincristina e a pegaspargase que, precisa ser de pelo menos 12 horas para minimizar risco de neurotoxicidade.³⁷

O protocolo do Grupo Brasileiro para Tratamento do Osteossarcoma, de primeira linha de tratamento,¹⁶ foi o que apresentou o segundo maior número de prescrições com causas de PRMs (5,7%). Isto pode ter ocorrido em virtude do número de

pacientes diagnosticados com osteossarcoma ($n=20$) na amostra. As causas de PRMs encontradas para este protocolo que mais chamam atenção foram voltadas para interações medicamentosas com o metotrexato.

Conclusão

Nossos resultados podem contribuir para nortear o trabalho do farmacêutico clínico em onco-hematologia pediátrica objetivando a eficácia e segurança do tratamento quimioterápico. Apenas os pacientes e as prescrições que receberam algum tipo de intervenção farmacêutica foram avaliados e os PRMs envolvidos com os medicamentos quimioterápicos, filgrastima e terapia de suporte (desrazoxano, mesna, bicarbonato de sódio e folinato de cálcio) prescritas em associação com quimioterápicos específicos mas, pode-se inferir que a seleção correta dos medicamentos e a forma com que estes serão prescritos, principalmente em relação à dose são pontos críticos no uso de antineoplásicos. Entende-se que adaptações de dias de administração e de doses de antineoplásicos orais em relação ao que é preconizado nos protocolos precisam ser feitas para otimizar a farmacoterapia. Contudo, o farmacêutico precisa ter atenção especial em relação a esses medicamentos, com o objetivo de contribuir para a segurança do paciente no momento da prescrição e uso. O volume expressivo de intervenções para o medicamento filgrastima, principalmente relacionado a causas de PRMs de necessidade do tratamento, mostra que o farmacêutico precisa ter acesso e atentar aos resultados de

exames laboratoriais, como o leucograma. A alta aceitabilidade e implementação das intervenções farmacêuticas mostra que este profissional pode ter papel muito importante na equipe multiprofissional, na condução dos protocolos de quimioterapia de pacientes pediátricos, prevenindo e encaminhando soluções pertinentes para PRMs.

Referências

1. Brasil. Óbitos por Ocorrência por Faixa Etária segundo Capítulo CID-10, 2017. Ministério da Saúde, Sistema de Informações sobre Mortalidade, DATASUS. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def> (2017, accessed 16 Nov 2019).
2. Foucher ES, Colombet M, Rieset LAG, al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncology* 2017; 18: 719-731.
3. Foucher ES, Stiller C, Lacour B, et al. International Classification of Childhood Cancer, 3rd ed. *Cancer* 2005; 103(7): 1457-1467.
4. Liu H, Lin L, Yang K. Chemotherapy targeting cancer stem cells. *Am J Cancer Res* 2015; 5(3): 880-893.
5. Jung TY, Rutka JT. Posterior Fossa Tumors in the Pediatric Population: Multidisciplinary Management. In: Quiñones-Hinojosa A (ed) *Schmidek and Sweet Operative Neurosurgical Techniques*. 6th ed. Elsevier, 2012.

6. Bosnak AS, Birand N, Diker O, et al. The role of the pharmacist in the multidisciplinary approach to the prevention and resolution of drug-related problems in cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2018; 0: 1-9.
7. Weingart SN, Zhang L, Sweeney M, et al. Drug safety in oncology 1: Chemotherapy medication errors. *Lancet Oncology* 2018; 19: 191-199.
8. Delpeuch A, Leveque D, Gourieux B, et al. Impact of Clinical Pharmacy Services in a Hematology/Oncology Inpatient Setting. *Anticancer Res* 2015; 35: 457-460.
9. PCNE Classification for Drug-Related Problems V9.0. https://www.pcne.org/upload/files/334_PCNE_classification_V9-0.pdf (2019, accessed 27 Out 2019).
10. Farias TF, Aguiar KDS, Rotta I, et al. Implementing a clinical pharmacy service in hematology. *Einstein* 2016; 14(3): 384-390.
11. Lesar T, Briceland L and Stein DS. Factors Related to Errors in Medication Prescribing. *JAMA* 1997; 277(4): 312-317.
12. Neto CJBF. Farmácia Clínica na Oncologia. In: Almeida JRC (ed) *Farmacêuticos em Oncologia: uma nova realidade*. 3th ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018, pp. 549.
13. Holle LM, Harris CS, Chan A, et al. Pharmacists' roles in oncology pharmacy services: Results of a global survey. *J Oncol Pharm Pract* 2016; 23(3): 185-194.
14. Watts RG, Parsons K. Chemotherapy Medication Errors in a Pediatric Cancer Treatment Center: Prospective Characterization of Error Types and Frequency and

- Development of a Quality Improvement Initiative to Lower the Error Rate. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1320–1324.
15. Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. ALL IC-BFM 2009: A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia, Final Version of Therapy Protocol from August-14-2009, 2009.
 16. Petrilli AS, Epelman S, Brunetto AL, et al. Protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Osteossarcoma (Gbto) para Pacientes Metastáticos e Não Metastáticos. Brasil, 2006.
 17. Pieters R, Schrappe M, Valsecchi MG, et al. Interfant-06, version 14: International Collaborative Treatment Protocol for Infants Under One Year With Acute Lymphoblastic or Biphenotypic Leukemia, 2012.
 18. Parker C, Waters R, Leighton C, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *The Lancet* 2010; 376: 2009-2017.
 19. Schrappe BM, Valsecchi MG, Aricò M, et al. Open-label study to evaluate the safety and efficacy of imatinib with chemotherapy in pediatric patients with Ph+/BCR-ABL+ acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) Version 6.0. EsPhALL Amendment: European intergroup study on post-induction treatment of Ph+ ALL 2012.

20. Schultz KR, et al. Improved Early Event-Free Survival With Imatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children’s Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009; 27(31): 5175-5181.
21. Ranchon F, Moch C, You B, et al. Predictors of prescription errors involving anticancer chemotherapy agents. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1192– 1199.
22. Jafarian K, Allameh Z, Memarzadeh M, et al. Drug-related problems in hospitalized children and the role of clinical pharmacists. *J Res Pharm Pract* 2019; 8(2): 83-91.
23. Hamel C, Tortolano L, Bermudez E, et al. Computerized pediatric oncology prescriptions review by pharmacist: A descriptive analysis and associated risk factors. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65: e26897.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil / Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Brasil: Ministério da Saúde, 2002.
25. Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B, et al. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Italian Journal of Pediatrics* 2012; 38(4): 1-11.
26. Boehmer LM, Butler SK, Mann J. Principles of Systemic Cancer Therapy: Molecularly Targeted Therapy In: Govindan R, Morgensztern D (eds) *The Washington Manual of Oncology*. 3th ed. Washington: Wolters Kluwer, 2015.

27. Lyman GH. Chemotherapy dose intensity and quality cancer care. *Oncology* 2006; 20: 16-25.
28. Kucuk E, Bayraktar-Ekincioglu A, Erman M, et al. Drug-related problems with targeted/ immunotherapies at an oncology outpatient clinic. *J Oncol Pharm Practice* 2019; 0(0): 1–8.
29. Walsh KE, Roblin DW, Weingart SN, et al. Medication Errors in the Home: A Multisite Study of Children With Cancer. *Pediatrics* 2013; 131(5): 1405-1414.
30. Institute for Safe Medication Practices. Accidental Overdoses Involving Fluorouracil Infusions. <https://www.ismp.org/resources/accidental-overdoses-involving-fluorouracil-infusions> (2015, accessed 03 Nov 2019).
31. Markert A, Thierry V, Kleber M, et al. Chemotherapy safety and severe adverse events in cancer patients: Strategies to efficiently avoid chemotherapy errors in in- and outpatient treatment. *Int. J. Cancer* 2009; 124: 722–728.
32. Tjokrowidjaja A, Hovey E, Lewis CR. Let’s talk about cytotoxic chemotherapy dosing: unravelling adjustments and off-protocol prescribing. *Med J Aust* 2019; 210(2): 65-66.
33. Bragalone DL, Minich S. *Drug Information Handbook for Oncology*. 15th ed. US: Lexicomp, 2017, 1191.
34. Wong ICK, Ghaleb MA, Franklin BD. Incidence and Nature of Dosing Errors in Paediatric Medications. *Drug Safety* 2004; 27(9): 661-670.

35. Ramirez PM, Peterson B, Holtshople C, et al. Assurance of Myeloid Growth Factor Administration in an Infusion Center: Pilot Quality Improvement Initiative. *J Oncol Pract* 2017; 13(12): e1040-e1045.
36. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood* 2011; 117(8): e75-e87.
37. European Medicines Agency. Oncaspar: EPAR Product Information. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oncaspar#product-information-section> (2019, accessed 3 Nov 2019).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho, apresenta como limitação o fato de terem sido analisadas apenas as prescrições de medicamentos quimioterápicos e a terapia de suporte selecionada, para o qual os farmacêuticos identificaram causas de PRMs e realizaram alguma intervenção farmacêutica. Fica como perspectiva, a análise de dados do total de prescrições avaliadas pelos farmacêuticos no acompanhamento farmacoterapêutico no mesmo período de estudo, incluindo as que não apresentaram causas de PRMs, atendendo ao objetivo de definir fatores de risco para problemas relacionados a medicamentos. O estudo também aponta limitações relacionadas ao fato de que o farmacêutico perde o acompanhamento dos pacientes quando estes recebem alta hospitalar e seguem o tratamento oncológico ambulatorialmente. As intervenções farmacêuticas aqui analisadas foram realizadas para prescrições de alta hospitalar, que são pontuais e direcionadas ao prescritor, e podem não contribuir para a resolução de PRMs relacionados à adesão ao tratamento por parte do paciente e de seus cuidadores.

Apesar das limitações apresentadas, o presente trabalho possui como potencial benefício a avaliação de uma atividade do farmacêutico clínico, de acompanhamento farmacoterapêutico, a fim de garantir a segurança dos pacientes oncológicos pediátricos internados. Nosso trabalho demonstra que o farmacêutico contribui para a eficácia e segurança do tratamento quimioterápico, ao ser capaz de identificar causas de PRMs e prevenir ou encaminhar soluções para PRMs potenciais ainda mais quando suas intervenções são aceitas e implementadas por outros profissionais.

Nossos resultados podem contribuir para nortear o trabalho de farmacêuticos que estão em formação técnica, por meio de programas de Residência Multiprofissional em Onco-Hematologia e daqueles que planejam implementar ou estão iniciando a implementação de um serviço de farmácia clínica na oncologia pediátrica. Também pode contribuir para auxiliar os profissionais que já atuam nesta área, mas que buscam maior compreensão dos PRMs decorrentes do tratamento oncológico, a fim de aprimorar suas atividades. No âmbito do Sistema Único de Saúde, demonstra-se a importância de se ter um farmacêutico clínico incorporado à equipe multiprofissional, para que o mesmo possa ter visão ampliada do estado de saúde e social do paciente, aprimorando sua prática na otimização da farmacoterapia e na busca pela segurança do paciente.

REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY. The Definition of Clinical Pharmacy. **Pharmacotherapy**, v. 28, n. 6, p. 816-817, 2008.

BASGER, B. J.; MOLES, R. J.; CHEN, T. F. Application of drug-related problem (DRP) classification systems: a review of the literature. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 70, p. 799-815, 2014.

BFM. **ALL IC-BFM 2009**: A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia, Final Version of Therapy Protocol from August-14-2009, Berlim-Frankfurt-Münster Study Group, 2009.

BOEHMER, L. M.; BUTLER, S. K.; MANN, J. Princípios de Terapia Sistêmica do Câncer: Terapia para Alvo Molecular. In: GOVINDAN, R.; MORGENSZTERN, D. **Oncologia**. Tradução de: Ediane Chimello, Ana Cavalcanti Carvalho Botelho, Sandra Mallmann, Renata Scavone e Silvia Spada. 3. Ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações, 2017. 534 p.

BOSNAK, A. S. et al. The role of the pharmacist in the multidisciplinary approach to the prevention and resolution of drug-related problems in cancer chemotherapy. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 0, n. 0, p. 1-9, 2018.

BRAGALONE, D. L.; MINICH, S. **Drug Information Handbook for Oncology**. 15 ed. US: Lexicomp, 2017, 1191.

BRASIL. **Óbitos por Ocorrência por Faixa Etária segundo Capítulo CID-10, 2017**. Ministério da Saúde, Sistema de Informações sobre Mortalidade, DATASUS. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. Acesso em: 16 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 458, de 24 de fevereiro de 2017. Mantem as habilitações de estabelecimentos de saúde na Alta Complexidade e exclui prazo estabelecido na Portaria nº 140/SAS/MS, de 27 de fevereiro de 2014. **Diário Oficial da União**, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014. Redefine os critérios e parâmetros para organização, planejamento, monitoramento, controle e avaliação dos estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia e define as condições estruturais, de funcionamento e de recursos humanos para a habilitação destes estabelecimentos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**, 2 Abr. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. **Diário Oficial da União**, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Saúde da criança: acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil** / Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Brasil: Ministério da Saúde, 2002.

BUKA, I. et al. Trends in Childhood Cancer Incidence: Review of Environmental Linkages. **Pediatric Clinics of North America**, v. 54, p. 177–203, 2007.

CHASTAIN, E. C.; PFEIFER, J. D. *Biologia do Câncer: Oncogênese Molecular Básica*. In: GOVINDAN, R., MORGENSZTERN, D. **Oncologia**. Tradução de: Ediane Chimello, Ana Cavalcanti Carvalho Botelho, Sandra Mallmann, Renata Scavone e Silvia Spada. 3. Ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações, 2017. 534 p.

CHI, S. N. et al. Feasibility and Response to Induction Chemotherapy Intensified With High-Dose Methotrexate for Young Children With Newly Diagnosed High-Risk Disseminated Medulloblastoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 24, 2004.

COMITÉ DE CONSENSO GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). **Ars Pharmaceutica**, v. 48, n.1, p. 5-17, 2007.

DANAIEI, G. et al. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. **Lancet**, v. 366, p. 1784-1793, 2005.

DANTAS, E. L. R. et al. Genética do Câncer Hereditário. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 3, p. 263-269, 2009.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Oncaspar**: EPAR Product Information. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oncaspar#product-information-section>>. Acesso em: 3 Nov. 2019.

DELPEUCH, A. et al. Impact of Clinical Pharmacy Services in a Hematology/Oncology Inpatient Setting. **Anticancer Research**, v. 35, p. 457-460, 2015.

FARIAS, T. F. et al. Implementing a clinical pharmacy service in hematology. **Einstein**, v. 14, n.3, p. 384-90, 2016.

FOUCHER, E. S. et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study, **Lancet Oncology**, v.18, p. 719-731, 2017.

FOUCHER, E. S. et al. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. **Cancer**, v. 103, n. 7, 2005.

GOVINDAN, R.; MORGENSZTERN, D. **Oncologia**. Tradução de: Ediane Chimello, Ana Cavalcanti Carvalho Botelho, Sandra Mallmann, Renata Scavone e Silvia Spada. 3º. ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações, 2017. 534 p.

GRIGGS et al. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 13, 2012.

- HAMEL, C. et al. Computerized pediatric oncology prescriptions review by pharmacist: A descriptive analysis and associated risk factors. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 65, p. e26897, 2018.
- HAOUALA, A. et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. **Blood**, v. 117, n. 8, p. e75-e87, 2011.
- HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 47, 1990.
- HOLLE, L. M. et al. Pharmacists' roles in oncology pharmacy services: Results of a global survey. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 23, n. 3, p. 185-194, 2016.
- INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES. **Accidental Overdoses Involving Fluorouracil Infusions**. Disponível em: <<https://www.ismp.org/resources/accidental-overdoses-involving-fluorouracil-infusions>>. Acesso em: 3 Nov. 2019.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: Inca, 2017.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: Inca, 2016.
- IUGHETTI, L. et al. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 38, n. 4, p. 1-11, 2012.
- IVAMA, A. M., et al. **Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002, 24 p.
- JAFARIAN, K. et al. Drug-related problems in hospitalized children and the role of clinical pharmacists. **Journal of Research in Pharmacy Practice**, v. 8, n. 2, p. 83-91, 2019.
- JUNG, T. Y.; RUTKA, J. T. Posterior Fossa Tumors in the Pediatric Population: Multidisciplinary Management. In: QUIÑONES-HINOJOSA, A. (Editor). **Schmidek and Sweet Operative Neurosurgical Techniques**. 6. Ed., v. 1, Elsevier, 2012.
- KUCUK, E. et al. Drug-related problems with targeted/ immunotherapies at an oncology outpatient clinic. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 0, n. 0, p. 1-8, 2019.
- LESAR, T.; BRICELAND, L.; STEIN, D.S. Factors Related to Errors in Medication Prescribing. **JAMA**, v. 277, n. 4, p. 312-317, 1997.
- LIU, H.; LIN, L.; YANG, K. Chemotherapy targeting cancer stem cells. **American Journal of Cancer Research**, v. 5, n. 3, p. 880-893, 2015.
- LYMAN, G. H. Chemotherapy dose intensity and quality cancer care. **Oncology**, v. 20, p. 16-25, 2006.

MARKERT, A. et al. Chemotherapy safety and severe adverse events in cancer patients: Strategies to efficiently avoid chemotherapy errors in in- and outpatient treatment. **International Journal of Cancer**, v. 124, p. 722–728, 2009.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Childhood cancer**. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers>>. Acesso em: 12 Set. 2018.

NETO, C. J. B. F. Farmácia Clínica na Oncologia. In: ALMEIDA, J. R. C. **Farmacêuticos em Oncologia: uma nova realidade**. 3. Ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018.

PARKER, C. et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. **The Lancet**, v. 376, p. 2009-2017, 2010.

PETRILLI, A. S. et al. **Protocolo do Grupo Brasileiro de tratamento de osteossarcoma (GBTO) para pacientes metastáticos e não metastáticos**. 2006.

PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE. **Classification for Drug related problems V 9.0**. PCNE Classification, 2019. Disponível em: <https://www.pcne.org/upload/files/334_PCNE_classification_V9-0.pdf>. Acesso em: 27 Out. 2019.

PIETERS, R. et al. **Interfant-06, version 14**: International Collaborative Treatment Protocol for Infants Under One Year With Acute Lymphoblastic or Biphenotypic Leukemia, 2012.

PILGER, D.; WERLANG, M. C.; TORRIANI, M. S. Atenção Farmacêutica. In: SANTOS, L.; TORRIANI, M. S.; BARROS, E. **Medicamentos na prática da farmácia clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

RAMIREZ, P. M. et al. Assurance of Myeloid Growth Factor Administration in an Infusion Center: Pilot Quality Improvement Initiative. **Journal of Oncology Practice**, v. 13, n. 12, p. e1040-e1045, 2017.

RANCHON, F. et al. Predictors of prescription errors involving anticancer chemotherapy agents. **European Journal of Cancer**, v. 48, p. 1192– 1199, 2012.

SCHRAPPE, B. M. et al. **Open-label study to evaluate the safety and efficacy of imatinib with chemotherapy in pediatric patients with Ph+/BCR-ABL+ acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) Version 6.0**. EsPhALL Amendment: European intergroup study on post-induction treatment of Ph+ ALL, 2012.

SCHULTZ, K. R. et al. **Improved Early Event-Free Survival with Imatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children’s Oncology Group Study**. *J Clin Oncol* 2009; 27(31): 5175-5181.

SIEGEL, R. et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2012. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 62, n. 4, p. 220-241, 2012.

SOBRAFO. **I Consenso Brasileiro para Boas Práticas de Preparo da Terapia Antineoplásica**. Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia, São Paulo: Segmento Farma, 2014.

TJOKROWIDJAJA, A.; HOVEY, E.; LEWIS, C. R. Let's talk about cytotoxic chemotherapy dosing: unravelling adjustments and off-protocol prescribing. **Medical Journal of Australia**, v. 210, n. 2, p. 65-66, 2019.

WALSH, K. E. et al. Medication Errors in the Home: A Multisite Study of Children with Cancer. **Pediatrics**, v. 131, n. 5, p. 1405-1414, 2013.

WATTS, R. G.; PARSONS, K. Chemotherapy Medication Errors in a Pediatric Cancer Treatment Center: Prospective Characterization of Error Types and Frequency and Development of a Quality Improvement Initiative to Lower the Error Rate. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 60, p. 1320–1324, 2013.

WEINGART, S. N. et al. Drug safety in oncology 1: Chemotherapy medication errors. **Lancet Oncology**, v. 19, p. 191-199, 2018.

WONG, I. C. K.; GHALEB, M. A.; FRANKLIN, B. D. Incidence and Nature of Dosing Errors in Paediatric Medications. **Drug Safety**, v. 27, n. 9, p. 661-670, 2009.

ANEXOS

ANEXO A – CLASSIFICAÇÃO DE PROBLEMAS RELACIONADOS A
MEDICAMENTOS

Classification for Drug related problems

V9.00

© 2003-2019 Pharmaceutical Care Network Europe Association

This classification can freely be used in Pharmaceutical Care Research and practice, as long as the PCNE association is informed of its use and results of validations. The classification is available both as a Word document and a PDF document.

Contact: info@pcne.org

This classification should be referred to as ‘The PCNE Classification V 9.0’ *With some adaptations, this version is backwards compatible with version 8.*

Introduction

During the working conference of the Pharmaceutical Care Network Europe in January 1999, a classification scheme was constructed for drug related problems (DRPs). The classification is part of a total set of instruments. The set consists of the classification scheme, reporting forms and cases for training or validation. The classification system is validated and adapted regularly. The current version is V9.0, which has been developed during an expert workshop in February 2019. It is backwards compatible with V8 (with some adaptations), but not with versions before V8 because a number of major sections have been revised.

The classification is for use in research into the nature, prevalence, and incidence of DRPs and also as a process indicator in experimental studies of Pharmaceutical Care outcomes. It is also meant to help health care professionals to document DRP-information in the pharmaceutical care process.

Throughout the classification the word 'drug' is used, where others might use the term 'medicine'. The hierarchical classification is based upon similar work in the field, but it differs from existing systems because it separates the problems from the causes. Quality experts will recognise that most of the causes are often named 'Medication Errors' by others.

The following official PCNE-DRP definition is the basis for the classification:

A Drug-Related Problem is an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes.

The basic classification now has 3 primary domains for problems, 9 primary domains for causes and 5 primary domains for Interventions.

However, on a more detailed level there are 7 grouped sub domains for problems, 43 grouped sub domains for causes and 17 grouped sub domains for interventions, and 10 subdomains for intervention acceptance. Those sub-domains can be seen as explanatory for the principal domains.

In 2003 a scale has been added to indicate if or to what extend the problem has been solved, containing 4 primary domains and 7 sub domains.

J.W.Foppe van Mil/ Nejc Horvat / Tommy Westerlund
Zuidlaren, June 2019

PCNE Classification for Drug-Related Problems V9.0 Help - Page 1

The basic classification

	Code V9.0	Primary domains
Problems (also potential)	P1 P2 P3	Treatment effectiveness There is a (potential) problem with the (lack of) effect of the pharmacotherapy Treatment safety Patient suffers, or could suffer, from an adverse drug event Other
Causes (including possible causes for potential problems)	C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 C8 C9	Drug selection The cause of the DRP can be related to the selection of the drug Drug form The cause of the DRP is related to the selection of the drug form Dose selection The cause of the DRP can be related to the selection of the dosage schedule Treatment duration The cause of the DRP is related to the duration of treatment Dispensing The cause of the DRP can be related to the logistics of the prescribing and dispensing process Drug use process The cause of the DRP is related to the way the patient gets the drug administered by a health professional or carer, in spite of proper instructions (on the label) Patient related The cause of the DRP can be related to the patient and his behaviour (intentional or non-intentional) Patient transfer related The cause of the DRP can be related to the transfer of patients between primary, secondary and tertiary care, or transfer within one care institution. Other
Planned Interventions	I0 I1 I2 I3 I4	No intervention At prescriber level At patient level At drug level Other
Intervention Acceptance	A1 A2 A3	Intervention accepted Intervention not accepted Other
Status of the DRP	O0 O1 O2 O3	Problem status unknown Problem solved Problem partially solved Problem not solved

PCNE Classification for Drug-Related Problems V9.0 Help - Page 2

The Problems

Primary Domain	Code V9.0	Problem
1. Treatment effectiveness There is a (potential) problem with the (lack of) effect of the pharmacotherapy	P1.1	No effect of drug treatment
	P1.2	Effect of drug treatment not optimal
	P1.3	Untreated symptoms or indication
2. Treatment safety Patient suffers, or could suffer, from an adverse drug event. <i>N.B. If there is no specific cause, skip Causes coding.</i>	P2.1	Adverse drug event (possibly) occurring
3. Other	P3.1	Problem with cost-effectiveness of the treatment
	P3.2	Unnecessary drug-treatment
	P3.3	<i>Unclear problem/complaint. Further clarification necessary (please use as escape only)</i>



Potential Problem



Manifest Problem

PCNE Classification for Drug-Related Problems V9.0 Help - Page 3
The Causes (including possible causes for potential problems)

[N.B. One problem can have more causes]

	Primary Domain	Code	Cause
Prescribing & drug selection	1. Drug selection The cause of the (potential) DRP is related to the selection of the drug (by patient or health professional)	C1.1 C1.2 C1.3 C1.4 C1.5 C1.6 C1.7	Inappropriate drug according to guidelines/formulary Inappropriate drug (within guidelines but otherwise contraindicated) No indication for drug Inappropriate combination of drugs, or drugs and herbal medications, or drugs and dietary supplements Inappropriate duplication of therapeutic group or active ingredient No or incomplete drug treatment in spite of existing indication Too many drugs prescribed for indication
	2. Drug form The cause of the DRP is related to the selection of the drug form	C2.1	Inappropriate drug form (for this patient)
	3. Dose selection The cause of the DRP is related to the selection of the dose or dosage	C3.1 C3.2 C3.3 C3.4 C3.5	Drug dose too low Drug dose too high Dosage regimen not frequent enough Dosage regimen too frequent Dose timing instructions wrong, unclear or missing
	4. Treatment duration The cause of the DRP is related to the duration of treatment	C4.1 C4.2	Duration of treatment too short Duration of treatment too long
Disp	5. Dispensing The cause of the DRP is related to the logistics of the prescribing and dispensing process	C5.1 C5.2 C5.3 C5.4	Prescribed drug not available Necessary information not provided Wrong drug, strength or dosage advised (OTC) Wrong drug or strength dispensed
Use	6. Drug use process The cause of the DRP is related to the way the patient gets the drug administered by a health professional or other carer, despite proper dosage instructions (on label/list)	C6.1 C6.2 C6.3 C6.4 C6.5 C6.6	Inappropriate timing of administration or dosing intervals Drug under-administered Drug over-administered Drug not administered at all Wrong drug administered Drug administered via wrong route
	7. Patient related The cause of the DRP is related to the patient and his behaviour (intentional or nonintentional)	C7.1 C7.2 C7.3 C7.4 C7.5 C7.6 C7.7 C7.8 C7.9 C7.10	Patient uses/takes less drug than prescribed or does not take the drug at all Patient uses/takes more drug than prescribed Patient abuses drug (unregulated overuse) Patient uses unnecessary drug Patient takes food that interacts Patient stores drug inappropriately Inappropriate timing or dosing intervals Patient administers/uses the drug in a wrong way Patient unable to use drug/form as directed Patient unable to understand instructions properly

Seamles	8. Patient transfer related The cause of the DRP can be related to the transfer of patients between primary, secondary and tertiary care, or transfer within one care institution.	C8.1 No medication reconciliation at patient transfer. C8.2 No updated medication list available. C8.3 Discharge/transfer information about medication incomplete or missing C8.4 Insufficient clinical information about the patient. C8.5 Patient has not received necessary medication at discharge from hospital or clinic.
	9. Other	C9.1 No or inappropriate outcome monitoring (incl. TDM) C9.2 Other cause; specify C9.3 No obvious cause

The Planned Interventions

N.B. One problem can lead to more interventions

Primary domain	Code V9.0	Intervention
No intervention	I0.1	No Intervention
1. At prescriber level	I1.1 I1.2 I1.3 I1.4	Prescriber informed only Prescriber asked for information Intervention proposed to prescriber Intervention discussed with prescriber
2. At patient level	I2.1 I2.2 I2.3 I2.4	Patient (drug) counselling Written information provided (only) Patient referred to prescriber Spoken to family member/caregiver
3. At drug level	I3.1 I3.2 I3.3 I3.4 I3.5 I3.6	Drug changed to ... Dosage changed to ... Formulation changed to ... Instructions for use changed to ... Drug paused or stopped Drug started
4. Other intervention or activity	I4.1 I4.2	Other intervention (specify) Side effect reported to authorities

PCNE Classification for Drug-Related Problems V9.0 Help - Page 5

Acceptance of the Intervention proposals

N.B. One status of acceptance per intervention proposal

Primary domain	Code 9.0	Implementation
1. Intervention accepted (by prescriber or patient)	A1.1 A1.2 A1.3 A1.4	Intervention accepted and fully implemented Intervention accepted, partially implemented Intervention accepted but not implemented Intervention accepted, implementation unknown
2. Intervention not accepted (by prescriber or patient)	A2.1 A2.2 A2.3 A2.4	Intervention not accepted: not feasible Intervention not accepted: no agreement Intervention not accepted: other reason (specify) Intervention not accepted: unknown reason
3. Other (no information on acceptance)	A3.1 A3.2	Intervention proposed, acceptance unknown Intervention not proposed

Status of the DRP

N.B. This domain depicts the outcome of the intervention. One problem (or the combination of interventions) can only lead to one level of solving the problem

Primary Domain	Code V9.0	Outcome of intervention
0. Not known	O0.1	Problem status unknown
1. Solved	O1.1	Problem totally solved
2. Partially solved	O2.1	Problem partially solved
3. Not solved	O3.1 O3.2 O3.3 O3.4	Problem not solved, lack of cooperation of patient Problem not solved, lack of cooperation of prescriber Problem not solved, intervention not effective No need or possibility to solve problem

PCNE

Classification

for Drug

related

problems

Help

V9.0

© 2003-2019 Pharmaceutical Care Network Europe Association

This classification can freely be used in Pharmaceutical Care Research and practice, as long as the Foundation is informed of its use and results of validations. The classification is available both as a Word document and a PDF document.

Contact: info@pcne.org

This help document is related to as 'Help to the PCNE Classification V9.0

PCNE Classification for Drug-Related Problems V9.0 Help - Page 1

Finding or selecting codes in the PCNE classification

A Drug-Related Problem is an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes.

For the use of the PCNE classification it is important to separate the real (or potential) problem (that affects or is going to affect the outcome) from its cause(s). Often drug-related problems (DRPs) are caused by a certain type of error e.g. prescribing errors or drug-use or administration errors. But there might be no error at all involved. Also, a medication error does not necessarily have to lead to a drug-related problem, there can be no problem or the problem is potential. The cause is usually the behaviour that has caused (or will cause) the problem, and most often that is a medication error. A cause or a combination of causes and a problem together, will usually lead to one or more interventions.

The classification can be used in two ways, depending on the level of information needed. If only the main domains are used, there is in general enough information for research purposes. If the system is used for documenting pharmaceutical care activities in practice, the sub domains can be useful.

N.B. The word ‘drug’ is equivalent to ‘medicine’ in the context of this classification.

Problem section

Basically, the problem is defined as ‘the expected or unexpected event or circumstance that is, or might be wrong, in therapy with drugs’. (the P-codes)

There are 3 major domains in the problem section. The following descriptions could help to find the right problem domain:

The clinical effect of the drug treatment is not as expected or there is no treatment	See P1
The patient suffers from an ADR at normal dose or from a toxic reaction	See P2
Nothing seems wrong in the treatment, but there is another problem related to the medicines in use	See P3

Causes section

Each (potential) problem has a cause. The cause is the action (or lack of action) that leads up to the occurrence of a potential or real problem. There may be more (potential) causes for a problem. (The C-code)

The cause of the DRP is related to the selection of the drug	See C1
The cause of the DRP is related to the selection of the drug form	See C2
The cause of the DRP is related to the selection of a dose or dosage schedule	See C3
The cause of the DRP is related to the duration of the therapy	See C4
The cause of the DRP is related to the logistics of the prescribing or dispensing process	See C5

The cause of the DRP is related to the way the patient gets the drug administered by a health professional or carer, despite proper dosage instructions (on the label). (principally used for hospital or home-care by caregivers)	See C6
The cause of the DRP is related to the personality or the behaviour of the patient	See C7
The cause of the DRP is related to the transfer of a patient between settings or departments (seamless care issues)	See C8
There is another cause for the problems, not mentioned before.	See C9

Planned Intervention section

The problem will usually lead to one or more in interventions to correct the cause of the problem. (The I-code)

There is or can be no intervention	See I0
Intervention through the prescriber	See I1
Intervention through the patient, his carers or relatives	See I2
Intervention directly by changing drug or indicating change in drug use	See I3
Other intervention	See I4

Level of acceptance of intervention proposals

In this section you can indicate if the suggestion for the intervention to patient or prescriber has been accepted.

Intervention accepted (by prescriber or patient)	See A1
Intervention not accepted (by prescriber or patient)	See A2
No intervention proposed or acceptance unknown (no information)	See A3

Status of the DRP Previously called Outcome', this section can be used to document if a problem has been solved. For evaluation purposes it is desirable to indicate if the problem has been solved by a specific intervention (the I-code), that has been not, partially or fully accepted by the prescriber and patient (the A code).

Problem totally solved	See O1
Problem partially solved	See O2
Problem not solved	See O3

ANEXO B - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS



Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

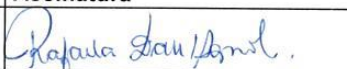



Termo de Compromisso para Utilização de Dados

Título do Projeto

Acompanhamento Farmacoterapêutico de Protocolos de Quimioterapia 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, 14 de novembro de 2018.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Rafaela Dall Agnol	
Maitê Telles dos Santos	
Mariana Bohns Michalowski	
Lidia Einsfeld	

ANEXO C – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS
INSTITUCIONAIS



Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais

Título do Projeto

Acompanhamento Farmacoterapêutico de Protocolos de Quimioterapia em uma Unidade de Oncologia Pediátrica	Cadastro no GPPG
---	------------------

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar as informações institucionais que serão coletadas em 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 em atividades acadêmicas e científicas, no contexto do projeto de pesquisa aprovado.

Porto Alegre, 14 de novembro de 2018.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Rafaela Dall Agnol	
Maitê Telles dos Santos	
Mariana Bohns Michalowski	
Lidia Einsfeld	

ANEXO D – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

Carta de Aprovação

Projeto

2018/0694

Pesquisadores:

MAITE TELLES DOS SANTOS

MARIANA BOHNS MICHALOWSKI

RAFAELA DALL AGNOL

LIDIA EINSFELD

Número de Participantes: 150

Título: ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA EM UMA UNIDADE DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

Este projeto foi **APROVADO** em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).



Assinado digitalmente por
FABIANA ANTON PEREIRA

Grupo de Pesquisa e Pós-graduação

0207.102019.02.00023

https://www.ufrgs.br/portal/assessoria/comite-etica/assessoria-comite-etica

ANEXO E – NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS PARA
PUBLICAÇÃO NO *JOURNAL OF ONCOLOGY PHARMACY PRACTICE*

Manuscript Submission Guidelines: *Journal of Oncology Pharmacy Practice*

This Journal is a member of the [Committee on Publication Ethics](#).

This Journal recommends that authors follow the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#) formulated by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

Please read the guidelines below then visit the Journal's submission site <http://mc.manuscriptcentral.com/jopp> to upload your manuscript. Please note that manuscripts not conforming to these guidelines may be returned.

Only manuscripts of sufficient quality that meet the aims and scope of *Journal of Oncology Pharmacy Practice* will be reviewed.

There are no fees payable to submit or publish in this journal.

As part of the submission process you will be required to warrant that you are submitting your original work, that you have the rights in the work, that you are submitting the work for first publication in the Journal and that it is not being considered for publication elsewhere and has not already been published elsewhere, and that you have obtained and can supply all necessary permissions for the reproduction of any copyright works not owned by you.

1. [What do we publish?](#)
 - 1.1 [Aims & Scope](#)
 - 1.2 [Article types](#)
 - 1.3 [Writing your paper](#)
2. [Editorial policies](#)
 - 2.1 [Peer review policy](#)
 - 2.2 [Authorship](#)
 - 2.3 [Acknowledgements](#)
 - 2.4 [Funding](#)

- 2.5 [Declaration of conflicting interests](#)
- 2.6 [Research ethics and patient consent](#)
- 2.7 [Clinical trials](#)
- 2.8 [Reporting guidelines](#)
- 2.9 [Data](#)
- 3. [Publishing policies](#)
 - 3.1 [Publication ethics](#)
 - 3.2 [Contributor's publishing agreement](#)
 - 3.3 [Open access and author archiving](#)
- 4. [Preparing your manuscript](#)
 - 4.1 [Formatting](#)
 - 4.2 [Artwork, figures and other graphics](#)
 - 4.3 [Supplementary material](#)
 - 4.4 [Reference style](#)
 - 4.5 [English language editing services](#)
- 5. [Submitting your manuscript](#)
 - 5.1 [ORCID](#)
 - 5.2 [Information required for completing your submission](#)
 - 5.3 [Permissions](#)
- 6. [On acceptance and publication](#)
 - 6.1 [SAGE Production](#)
 - 6.2 [Online First publication](#)
 - 6.3 [Access to your published article](#)
 - 6.4 [Promoting your article](#)
- 7. [Further information](#)

1. What do we publish?

1.1 Aims & Scope

Before submitting your manuscript to *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, please ensure you have read the [Aims & Scope](#).

The *Journal of Oncology Pharmacy Practice* (JOPP) is a peer-reviewed scholarly journal dedicated to educating health professionals about providing pharmaceutical care to patients with cancer and is the official publication of the International Society for Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP).

JOPP publishes cancer drug therapy and cancer disease management review articles, research papers, pertinent case reports, editorials, and consensus guidelines that drive clinical practice.

As the official publication of the International Society for Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP), JOPP contains articles about practical issues relating to oncology pharmacy including papers about safe handling of cytotoxic agents.

1.2 Article Types

Manuscripts are considered for publication with the understanding that they have not been published previously and are not under consideration by another publication. However, the journal will consider manuscripts previously presented as limited posters and abstracts during conferences or in supplements.

The journal publishes review articles, original research papers, practice guidelines, practice issues, case reports, letters to the editor, and editorials/commentaries.

Submissions of any article type do not have a strict restriction on word count, tables/figures or references. Submitting authors are encouraged to use what is necessary and appropriate for their manuscript, but note that the peer review process may suggest or request a reduction in any of these aspects.

Review Articles. Comprehensive and critical reviews of drug use in cancer patient care. For medication review articles please include introduction, pharmacology, pharmacokinetics/ pharmacodynamics, therapeutic use, clinical use controversies, product description (cost, special preparation and/or administrative considerations), and perspectives on use (summary paragraph including how this drug fits into current practice). For disease and supportive care management reviews include introduction, epidemiology, etiology, pathophysiology, patient presentation, common staging systems used (for malignancy treatment reviews), treatment (include surgery, radiation, but focus on drug therapy aspects), and summary. It is highly desirable to include a flow-diagram treatment algorithm to summarize disease management.

Original Research Articles. Articles should include a clear statement of purpose; a brief historical review; and a description of the methods, procedures, subjects used, statistical analysis, results, discussion, and conclusions (with clinical implications).

For research involving human subjects, a statement must be included to assure that the principles set forth in the the Declaration of Helsinki 1975, revised Hong Kong 1989, were followed or that approval from a local or regional committee on human investigation was obtained. A statement must also be included attesting that informed consent was obtained from each subject or the subject's guardian.

Practice Guidelines. Institutional policies on medication use with outcome indicators.

Practice Issues. Reports of innovative services, policies, or outcome measure tools.

Case Series/Reports. Include an introduction justifying the case report, the case description, and discussion.

Letters to the Editor. Brief comments on articles published in the Journal or other information of interest to our readers.

Editorials/ Commentaries. Expression of opinions about controversial therapeutic areas or comments about practice-related issues are encouraged.

1.2.1 Abstract guidelines

Please ensure you include the following criteria in your abstract:

Research Article. Introduction (description of rationale for study), Methods (brief description of methods or study design), Results (summary of significant results), and Conclusions (succinct statement of data interpretation).

Review Article. Objective (purpose of article), Data Sources (search criteria), Data Summary, and Conclusions (succinct statement of data interpretation).

Practice Issues Article. Objective (purpose of article), Data Sources (search criteria), Data Summary, and Conclusions (succinct statement about how article will affect practice)

Case Report. Introduction, Case Report, Management & Outcome, Discussion

1.3 Writing your paper

The SAGE Author Gateway has some general advice and on [how to get published](#), plus links to further resources.

1.3.1 Make your article discoverable

When writing up your paper, think about how you can make it discoverable. The title, keywords and abstract are key to ensuring readers find your article through search engines such as Google. For information and guidance on how best to title your article, write your abstract and select your keywords, have a look at this page on the Gateway: [How to Help Readers Find Your Article Online](#).

[Back to top](#)

2. Editorial policies

2.1 Peer review policy

The journal's policy is to obtain at least two independent reviews of each article. It operates a double-blind reviewing policy in which the reviewer's name is always concealed from the submitting author; authors may choose to reveal their name but the journal otherwise leaves the article anonymous. Referees will be encouraged to provide substantive, constructive reviews that provide suggestions for improving the work and distinguish between mandatory and non-mandatory recommendations.

All manuscripts accepted for publication are subject to editing for presentation, style and grammar. Any major redrafting is agreed with the author but the Editor's decision on the text is final.

As part of the submission process you will be asked to provide the names of X peers who could be called upon to review your manuscript. Recommended reviewers should be experts in their fields and should be able to provide an objective assessment of the manuscript. Please be aware of any conflicts of interest when recommending reviewers. Examples of conflicts of interest include (but are not limited to) the below:

- The reviewer should have no prior knowledge of your submission
- The reviewer should not have recently collaborated with any of the authors
- Reviewer nominees from the same institution as any of the authors are not permitted

Please note that the Editors are not obliged to invite any recommended/opposed reviewers to assess your manuscript.

2.2 Authorship

Papers should only be submitted for consideration once consent is given by all contributing authors. Those submitting papers should carefully check that all those whose work contributed to the paper are acknowledged as contributing authors.

The list of authors should include all those who can legitimately claim authorship. This is all those who:

1. Made a substantial contribution to the concept or design of the work; or acquisition, analysis or interpretation of data,
2. Drafted the article or revised it critically for important intellectual content,
3. Approved the version to be published,
4. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content.

Authors should meet the conditions of all of the points above. When a large, multicentre group has conducted the work, the group should identify the individuals who accept direct responsibility for the manuscript. These individuals should fully meet the criteria for authorship.

Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group alone does not constitute authorship, although all contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in the Acknowledgments section. Please refer to the [International Committee of Medical Journal Editors \(ICMJE\) authorship guidelines](#) for more information on authorship.

2.3 Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an Acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, or a department chair who provided only general support.

2.3.1 *Writing assistance*

Individuals who provided writing assistance, e.g. from a specialist communications company, do not qualify as authors and so should be included in the

Acknowledgements section. Authors must disclose any writing assistance – including the individual’s name, company and level of input – and identify the entity that paid for this assistance”).

It is not necessary to disclose use of language polishing services.

Please supply any personal acknowledgements separately to the main text to facilitate anonymous peer review.

2.4 Funding

Journal of Oncology Pharmacy Practice requires all authors to acknowledge their funding in a consistent fashion under a separate heading. Please visit the [Funding Acknowledgements](#) page on the SAGE Journal Author Gateway to confirm the format of the acknowledgment text in the event of funding, or state that: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

2.5 Declaration of conflicting interests

It is the policy of *Journal of Oncology Pharmacy Practice* to require a declaration of conflicting interests from all authors enabling a statement to be carried within the paginated pages of all published articles.

Please ensure that a ‘Declaration of Conflicting Interests’ statement is included at the end of your manuscript, after any acknowledgements and prior to the references. If no conflict exists, please state that ‘The Author(s) declare(s) that there is no conflict of interest’. For guidance on conflict of interest statements, please see the ICMJE recommendations [here](#).

2.6 Research ethics and patient consent

Medical research involving human subjects must be conducted according to the [World Medical Association Declaration of Helsinki](#).

Submitted manuscripts should conform to the [ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#), and all papers reporting animal and/or human studies must state in the methods

section that the relevant Ethics Committee or Institutional Review Board provided (or waived) approval. Please ensure that you have provided the full name and institution of the review committee, in addition to the approval number.

For research articles, authors are also required to state in the methods section whether participants provided informed consent and whether the consent was written or verbal.

Information on informed consent to report individual cases or case series should be included in the manuscript text. A statement is required regarding whether written informed consent for patient information and images to be published was provided by the patient(s) or a legally authorized representative.

Please also refer to the [ICMJE Recommendations for the Protection of Research Participants](#).

All research involving animals submitted for publication must be approved by an ethics committee with oversight of the facility in which the studies were conducted. The journal has adopted the [Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare for Veterinary Journals](#) published by the International Association of Veterinary Editors.

2.7 Clinical trials

Journal of Oncology Pharmacy Practice conforms to the [ICMJE requirement](#) that clinical trials are registered in a WHO-approved public trials registry at or before the time of first patient enrolment as a condition of consideration for publication. The trial registry name and URL, and registration number must be included at the end of the abstract.

2.8 Reporting guidelines

The relevant [EQUATOR Network](#) reporting guidelines should be followed depending on the type of study. For example, all randomized controlled trials submitted for publication should include a completed [CONSORT](#) flow chart as a cited figure and the completed CONSORT checklist should be uploaded with your submission as a supplementary file. Systematic reviews and meta-analyses should include the completed [PRISMA](#) flow chart as a cited figure and the completed PRISMA checklist

should be uploaded with your submission as a supplementary file. The [EQUATOR wizard](#) can help you identify the appropriate guideline.

Other resources can be found at [NLM's Research Reporting Guidelines and Initiatives](#)

2.9 Data

SAGE acknowledges the importance of research data availability as an integral part of the research and verification process for academic journal articles.

Journal of Oncology Pharmacy Practice requests all authors submitting any primary data used in their research articles alongside their article submissions to be published in the online version of the journal, or provide detailed information in their articles on how the data can be obtained. This information should include links to third-party data repositories or detailed contact information for third-party data sources. Data available only on an author-maintained website will need to be loaded onto either the journal's platform or a third-party platform to ensure continuing accessibility. Examples of data types include but are not limited to statistical data files, replication code, text files, audio files, images, videos, appendices, and additional charts and graphs necessary to understand the original research. The editor may consider limited embargoes on proprietary data. The editor can also grant exceptions for data that cannot legally or ethically be released. All data submitted should comply with Institutional or Ethical Review Board requirements and applicable government regulations. For further information, please contact the editorial office at emily.kent@sagepub.co.uk

[Back to top](#)

3. Publishing Policies

3.1 Publication ethics

SAGE is committed to upholding the integrity of the academic record. We encourage authors to refer to the Committee on Publication Ethics' [International Standards for Authors](#) and view the Publication Ethics page on the [SAGE Author Gateway](#).

3.1.1 Plagiarism

Journal of Oncology Pharmacy Practice and SAGE take issues of copyright infringement, plagiarism or other breaches of best practice in publication very seriously. We seek to protect the rights of our authors and we always investigate claims of plagiarism or misuse of published articles. Equally, we seek to protect the reputation of the journal against malpractice. Submitted articles may be checked with duplication-checking software. Where an article, for example, is found to have plagiarised other work or included third-party copyright material without permission or with insufficient acknowledgement, or where the authorship of the article is contested, we reserve the right to take action including, but not limited to: publishing an erratum or corrigendum (correction); retracting the article; taking up the matter with the head of department or dean of the author's institution and/or relevant academic bodies or societies; or taking appropriate legal action.

3.1.2 Prior publication

If material has been previously published it is not generally acceptable for publication in a SAGE journal. However, there are certain circumstances where previously published material can be considered for publication. Please refer to the guidance on the [SAGE Author Gateway](#) or if in doubt, contact the Editor at the address given below.

3.2 Contributor's publishing agreement

Before publication, SAGE requires the author as the rights holder to sign a Journal Contributor's Publishing Agreement. SAGE's Journal Contributor's Publishing Agreement is an exclusive licence agreement which means that the author retains copyright in the work but grants SAGE the sole and exclusive right and licence to publish for the full legal term of copyright. Exceptions may exist where an assignment of copyright is required or preferred by a proprietor other than SAGE. In this case copyright in the work will be assigned from the author to the society. For more information please visit the [SAGE Author Gateway](#).

3.3 Open access and author archiving

Journal of Oncology Pharmacy Practice offers optional open access publishing via the SAGE Choice programme. For more information please visit the [SAGE Choice](#)

[website](#). For information on funding body compliance, and depositing your article in repositories, please visit [SAGE Publishing Policies](#) on our Journal Author Gateway.

[Back to top](#)

4. Preparing your manuscript for submission

4.1 Formatting

Preferred formats for the text and tables of your manuscript are Word DOC, RTF, XLS. LaTeX files are also accepted. The text should be double-spaced throughout and with a minimum of 3cm for left and right hand margins and 5cm at head and foot. Text should be standard 10 or 12 point. Word and (La)Tex templates are available on the [Manuscript Submission Guidelines](#) page of our Author Gateway.

4.2 Artwork, figures and other graphics

For guidance on the preparation of illustrations, pictures and graphs in electronic format, please visit SAGE's [Manuscript Submission Guidelines](#).

Figures supplied in colour will appear in colour online regardless of whether or not these illustrations are reproduced in colour in the printed version. For specifically requested colour reproduction in print, you will receive information regarding the costs from SAGE after receipt of your accepted article.

Images should be supplied as bitmap based files (i.e. with .tiff or .jpeg extension) with a resolution of at least **300 dpi** (dots per inch). Line art should be supplied as vector-based, separate .eps files (not as .tiff files, and not only inserted in the Word or pdf file), with a resolution of **600 dpi**. Images should be clear, legible, in focus, free of pixilation and not too light or dark.

If, together with your accepted article, you submit usable colour figures, these figures will appear in colour online regardless of whether or not these illustrations are reproduced in colour in the printed version. For specifically requested colour reproduction in print, you will receive information regarding the possible costs from SAGE after receipt of your accepted article.

In text: tables and figures are either inserted as part of a sentence, for example table 1 or in parentheses for example (figure 1). Each table should carry a descriptive heading. Each figure should be submitted electronically.

4.3 Supplementary material

This journal is able to host additional materials online (e.g. datasets, podcasts, videos, images etc) alongside the full-text of the article. Please contact the Editor (bgoldspiel@verizon.net) in the first instance. For more information please refer to our [guidelines on submitting supplementary files](#).

4.4 Reference style

Journal of Oncology Pharmacy Practice adheres to the SAGE Vancouver reference style. View the [SAGE Vancouver](#) guidelines to ensure your manuscript conforms to this reference style.

If you use [EndNote](#) to manage references, you can download the [SAGE Vancouver EndNote output file](#).

4.5 English language editing services

Authors seeking assistance with English language editing, translation, or figure and manuscript formatting to fit the journal's specifications should consider using SAGE Language Services. Visit [SAGE Language Services](#) on our Journal Author Gateway for further information.

[Back to top](#)

5. Submitting your manuscript

Journal of Oncology Pharmacy Practice is hosted on SAGE Track, a web based online submission and peer review system powered by ScholarOne™ Manuscripts. Visit <http://mc.manuscriptcentral.com/jopp> to login and submit your article online.

IMPORTANT: Please check whether you already have an account in the system before trying to create a new one. If you have reviewed or authored for the journal in the past year it is likely that you will have had an account created. For further guidance on submitting your manuscript online please visit ScholarOne [Online Help](#).

If you would like to discuss your paper prior to submission contact the Editor:

bgoldspiel@verizon.net

5.1 ORCID

As part of our commitment to ensuring an ethical, transparent and fair peer review process SAGE is a supporting member of [ORCID, the Open Researcher and Contributor ID](#). ORCID provides a unique and persistent digital identifier that distinguishes researchers from every other researcher, even those who share the same name, and, through integration in key research workflows such as manuscript and grant submission, supports automated linkages between researchers and their professional activities, ensuring that their work is recognized.

The collection of ORCID iDs from corresponding authors is now part of the submission process of this journal. If you already have an ORCID iD you will be asked to associate that to your submission during the online submission process. We also strongly encourage all co-authors to link their ORCID ID to their accounts in our online peer review platforms. It takes seconds to do: click the link when prompted, sign into your ORCID account and our systems are automatically updated. Your ORCID iD will become part of your accepted publication's metadata, making your work attributable to you and only you. Your ORCID iD is published with your article so that fellow researchers reading your work can link to your ORCID profile and from there link to your other publications.

If you do not already have an ORCID iD please follow this [link](#) to create one or visit our [ORCID homepage](#) to learn more.

5.2 Information required for completing your submission

You will be asked to provide contact details and academic affiliations for all co-authors via the submission system and identify who is to be the corresponding author. These details must match what appears on your manuscript. At this stage please ensure you have included all the required statements and declarations and uploaded any additional supplementary files (including reporting guidelines where relevant).

5.3 Permissions

Please also ensure that you have obtained any necessary permission from copyright holders for reproducing any illustrations, tables, figures or lengthy quotations previously published elsewhere. For further information including guidance on fair dealing for criticism and review, please see the Copyright and Permissions page on the [SAGE Author Gateway](#).

[Back to top](#)

6. On acceptance and publication

6.1 SAGE Production

Your SAGE Production Editor will keep you informed as to your article's progress throughout the production process. Proofs will be sent by PDF to the corresponding author and should be returned promptly. Authors are reminded to check their proofs carefully to confirm that all author information, including names, affiliations, sequence and contact details are correct, and that Funding and Conflict of Interest statements, if any, are accurate. Please note that if there are any changes to the author list at this stage all authors will be required to complete and sign a form authorising the change.

6.2 Online First publication

Online First allows final articles (completed and approved articles awaiting assignment to a future issue) to be published online prior to their inclusion in a journal issue, which significantly reduces the lead time between submission and publication. Visit the [SAGE Journals help page](#) for more details, including how to cite Online First articles.

6.3 Access to your published article

SAGE provides authors with online access to their final article.

6.4 Promoting your article

Publication is not the end of the process! You can help disseminate your paper and ensure it is as widely read and cited as possible. The SAGE Author Gateway has numerous resources to help you promote your work. Visit the [Promote Your Article](#) page on the Gateway for tips and advice. In addition, SAGE is partnered with

Kudos, a free service that allows authors to explain, enrich, share, and measure the impact of their article. Find out how to [maximise your article's impact with Kudos](#).

[Back to top](#)

7. Further information

Any correspondence, queries or additional requests for information on the manuscript submission process should be sent to the *Journal of Oncology Pharmacy Practice* editorial office as follows:

Emily Kent
Publishing Editor
SAGE Publications
1 Oliver's Yard
55 City Road
London
EC1Y 1SP

emily.kent@sagepub.co.uk

+44 (0)20 7324 8583