

Caracterização das reações adversas a quimioterápicos em um hospital filantrópico**Characterization of adverse reactions to chemotherapy in a philanthropic hospital**

DOI:10.34119/bjhrv3n2 -083

Recebimento dos originais: 25/02/2020

Aceitação para publicação: 25/03/2020

Mariana Bezerra Tavares

Farmacêutica

Instituição: Clínica do Hospital Português

Endereço: Salvador (BA), Brasil.

E-mail: mariana.tavares@hportugues.com.br

Jamile Rocha de Oliveira

Farmacêutica

Instituição: Clínica do Hospital Português

Endereço: Salvador (BA), Brasil.

E-mail: jamile.oliveira@hportugues.com.br

Valnélia Fraga da Silva

Supervisora da Assistência Farmacêutica

Instituição: Hospital Português

Endereço: Salvador (BA), Brasil.

E-mail: val.farma@hportugues.com.br

Geraldo Bezerra da Silva Junior

Professor

Instituição: Universidade de Fortaleza

Endereço: Fortaleza, Ceará, Brasil.

E-mail: geraldobezerrajr@unifor.br

Maria Teresita Bendicho

Professora

Instituição: Universidade do Estado da Bahia

Endereço: Salvador (BA), Brasil.

E-mail: mtbendicho@gmail.com

Rosa Malena Fagundes Xavier

Professora

Instituição: Universidade do Estado da Bahia

Endereço: Salvador (BA), Brasil.

E-mail: rxavier@uneb.br

RESUMO

Introdução: O acompanhamento e assistência prestada pela equipe multidisciplinar de saúde possibilitam a ampliação dos cuidados em saúde aos pacientes, principalmente àqueles em tratamento antineoplásico ambulatorial, uma vez que promovem a redução de RAMs e trazem melhorias na adesão terapêutica. **Objetivo:** Caracterizar as reações adversas moderadas a grave (graus 3 e 4) aos quimioterápicos dos pacientes oncológicos em tratamento ambulatorial, promovendo a necessidade da atuação do profissional farmacêutico. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo de caráter transversal-retrospectivo, com a avaliação de indicadores sobre RAMs e dos prontuários eletrônicos dos pacientes oncológicos em tratamento ambulatorial de um Hospital Filantrópico, de janeiro de 2016 a dezembro de 2017. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, conforme o nº do parecer 2.670.217/2018. **Resultados e Discussão:** No período do estudo, 63 pacientes apresentaram RAMs moderadas a grave (graus 3 e/ou 4), a maioria dos pacientes eram do sexo feminino (52%), casadas (23%), encontrando-se na faixa etária de 40 a 59 anos (41%) e de 60 a 89 anos (41%), tendo cursado até o nível médio (26%). As RAMs mais incidentes foram anemia grau 3 (23%), seguida por neutropenia febril grau 3 (21%), diarreia e leucopenia graus 3 (7%) e rash acneiforme grau 3 (8%), o protocolo neoplásico mais envolvido no aparecimento destas foi o FOLFOX (22%) e a maioria dos pacientes (96%) tiveram reconciliação medicamentosa e adesão terapêutica (73%), no período estabelecido do estudo. **Conclusão:** O acompanhamento pela equipe multidisciplinar em oncologia auxilia no desenvolvimento da qualidade do cuidado em saúde do paciente, com o intuito de reduzir efeitos adversos aos medicamentos, instituindo medidas preventivas, dentre outras, por meio da conciliação medicamentosa e intervenções clínicas.

Palavras-chave: RAMs. Oncologia. Acompanhamento Farmacoterapêutico.

ABSTRACT

Introduction: The follow-up and assistance provided by the multidisciplinary health team enables the expansion of health care to patients, especially those on outpatient antineoplastic treatment, since they promote the reduction of ADRs and bring improvements in adherence. **Objective:** To characterize moderate to severe adverse reactions (grades 3 and 4) to chemotherapists of cancer patients undergoing outpatient treatment, promoting the need for pharmacist professional action. **Material and Methods:** This is a descriptive cross-retrospective study evaluating indicators on ADRs and electronic medical records of cancer patients undergoing outpatient treatment at a Philanthropic Hospital, from January 2016 to December 2017. The research was approved by the Research Ethics Committee, according to Opinion No. 2.670.217 / 2018. **Results and Discussion:** During the study period, 63 patients had moderate to severe ADRs (grades 3 and / or 4), most patients were female (52%), married (23%), and were in the age group. from 40 to 59 years old (41%) and from 60 to 89 years old (41%), having attended high school (26%). The most frequent ADRs were grade 3 anemia (23%), followed by grade 3 febrile neutropenia (21%), grade 3 diarrhea and leukopenia (7%), and grade 3 acneiform rash (8%), the neoplastic protocol most involved in onset. of these was FOLFOX (22%) and most patients (96%) had drug reconciliation and therapeutic adherence (73%) within the established study period. **Conclusion:** The follow-up by the multidisciplinary oncology team assists in the

development of the quality of patient health care, with the aim of reducing adverse effects to drugs, establishing preventive measures, among others, through drug conciliation and clinical interventions.

Keywords: RAMs. Oncology. Pharmacotherapeutic Monitoring.

1 INTRODUÇÃO

Em Oncologia, o cuidado em saúde se configura como uma importante estratégia para a qualidade da farmacoterapia. Neste sentido o monitoramento de RAMs principalmente entre os paciente mais susceptíveis, como àqueles com extremos de idade (neonatos, crianças e idosos), gestantes, pacientes com determinadas patologias, como insuficiência renal ou hepática, e principalmente câncer (BRAGA, 2014).

Embora amplamente utilizada no tratamento do câncer, a quimioterapia também pode provocar o aparecimento de reações adversas a medicamentos. A incidência destas está relacionada principalmente ao mecanismo de ação sistêmica das drogas, o qual está associado aos fatores individuais/intrínsecos de cada paciente, que por sua vez, podem refletir na intensidade das reações adversas. Para a referida pesquisa, será dada ênfase na incidência e classificação das RAMs, quanto a sua toxicidade, no cenário da oncologia.

No que tange ao grau da toxicidade, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI), em 2009, descreveu os eventos adversos em uma escala de gravidade (graus 0 a 5), conforme os critérios da Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Na qual, grau 0, corresponde a ausência de evento adverso; grau 1, equivale a evento adverso leve, sem intervenção; grau 2, classificado como evento adverso moderado com mínima intervenção local; grau 3, evento adverso grave e indesejável, necessitando de hospitalização; grau 4, evento adverso com risco de vida, cujas consequências requerem cuidados intensivos e grau 5, óbito.

O câncer é atualmente uma doença cuja incidência de reações adversas é relevante, de forma que quanto maior o grau de severidade da RAM, mais grave se torna o quadro clínico do paciente.

Nesse contexto, pode-se dizer que acompanhamento e assistência prestada pela EMTA (Equipe Multidisciplinar de Terapia Antineoplásica) envolvida beneficiam diretamente os pacientes, principalmente àqueles em tratamento antineoplásico ambulatorial, uma vez que promovem a redução de RAMs e trazem melhorias na adesão terapêutica.

Assim, a pesquisa tem como objetivo caracterizar as reações adversas moderadas a graves (graus 3 e 4), aos quimioterápicos dos pacientes oncológicos em tratamento ambulatorial, promovendo o acompanhamento destes pacientes, possibilitando a promoção da saúde e o uso racional de medicamentos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo de caráter transversal-retrospectivo, partindo-se da avaliação de indicadores em planilhas e prontuários eletrônicos dos pacientes do Centro de Oncologia do Hospital Português em tratamento ambulatorial (com quimioterapia oral e/ou endovenosa), de janeiro de 2016 a dezembro de 2017. Os dados foram processados em um Banco de dados específico (Microsoft Excel® 2010) e posteriormente analisados mediante o pacote estatístico Minitab 18. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, conforme o nº do Parecer 2.670.217/2018.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período compreendido entre janeiro de 2016, 1049 pacientes oncológicos apresentaram RAMs durante o tratamento ambulatorial e em 2017, 1509 pacientes foram acometidos.

Dentre esses, 63 pacientes apresentaram RAMs moderadas a grave (graus 3 e/ou 4).

De acordo com a caracterização sócio demográfica, presente na tabela 1, a maioria dos pacientes eram do sexo feminino (52%), casadas (23%), encontrando-se na faixa etária de 40 a 59 anos (41%) ou de 60 a 89 anos (41%), tendo cursado até o nível médio (26%).

Tabela 1. Características sócio demográficas dos pacientes em tratamento oncológico ambulatorial do Hospital Filantrópico. Salvador, BA, 2018.

Características sócio demográficas	N	(%)
Sexo		
Feminino	33	52
Masculino	30	47
Faixa etária		
20 – 39 anos	9	14
40 – 59 anos	27	41
60 – 89 anos	27	41
Escolaridade		
Nível Fundamental	1	1

Nível Médio	17	26
Nível Superior	5	7
Não alfabetizado	1	1
Sem registro	3	4
Estado Civil		
Solteiro(a)	4	6
Casado(a)	15	23
Divorciado(a)	4	6
Viúvo(a)	4	6

No que se refere ao total de RAMs que acometeram os pacientes oncológicos, em 2016 foram relatadas 37 reações adversas, sendo 29 RAMs (69%) classificadas como grau 3 e 4 RAMs (10%) como grau 4. No ano subsequente, 48 reações adversas foram notificadas, destas 46 RAMs (95%) corresponderam ao grau 3 e 2 RAMs (4%) classificaram-se como grau 4.

A partir disso, a tabela 2 trouxe a caracterização das RAMs mais incidentes no período analisado, quanto ao grau de toxicidade. Nesse sentido, destaca-se a anemia grau 3 (23%), seguida por neutropenia febril grau 3 (21%), diarreia e leucopenia graus 3 (7%) e rash acneiforme grau 3 (8%). Destas, todas foram apresentadas em sua maioria por mulheres (50%), com exceção do rash acneiforme, apresentado exclusivamente por homens (11%).

Tabela 2. Caracterização das principais RAMs dos pacientes em tratamento oncológico ambulatorial do Hospital Filantrópico. Salvador, BA, 2018.

RAMs	Número de pacientes		(%)	
	Mulheres	Homens	Grau 3	Grau 4
Anemia	10	9	23	1
Leucopenia	5	1	7	1
Plaquetopenia	1	1	2	-
Neutropenia febril	13	6	21	5

Tabela 3. Descrição das principais notificações espontâneas de RAMs dos pacientes em tratamento oncológico ambulatorial do Hospital Filantrópico. Salvador, BA, 2018.

Notificação	RAM	Classificação de acordo com o mecanismo, causalidade e gravidade
1	Neutropenia febril	Tipo B, provável e grave.
2	Neuropatia periférica	Tipo A, provável e moderada.
3	Anemia, Leucopenia e Neutropenia	Tipo A, definida e moderada.
4	Síndrome mão-pé	Tipo A, possível e moderada
5	Diarréia	Tipo A, provável e moderada
6	Rash acneiforme	Tipo A, possível e grave.

Ao analisar as notificações espontâneas do serviço de Farmacovigilância da Oncologia, a partir da Tabela 3, encontraram-se 21 notificações antineoplásicas, das quais 6 (30%) foram caracterizadas a partir de novos critérios estabelecidos, quanto a causalidade, mecanismo e gravidade, segundo o Algoritmo de Naranjo et al. (1981) e classificação proposta por Rawlins e Thompson (1998). Dentre essas vale destacar, neutropenia afebril, neuropatia periférica, rash acneiforme e alterações hematológicas como anemia, leucopenia e neutropenia.

Tendo em vista as características sócio demográficas dos pacientes oncológicos, apresentadas na Tabela 1, confirmou-se uma tendência descrita por outros estudos nessa população (BATISTA, 2014; SILVA 2016; FARIA et al., 2018).

Outros estudos trazem que a faixa etária mais comum acometida por RAMs é entre 50 a 70 anos (MALLIK et al, 2012; PRASAD et al, 2013). Em geral, a incidência destas, entre adultos e idosos tem sido relatada como significativamente maior do que em outros grupos etários (RAO et al, 2016).

Tais estudos mostram que, em adultos, o sexo feminino é mais susceptível ao aparecimento de reações adversas, possivelmente devido aos níveis de hormônios, os quais podem acabar interferindo no metabolismo de vários fármacos.

Atualmente, as estimativas de câncer apresentadas para o Brasil ainda convive com altas taxas de cânceres, associados a infecções, que são característicos de países em desenvolvimento. Esse perfil é reflexo das desigualdades regionais, que vão desde as diferenças na expectativa de vida, condições socioeconômicas, até o acesso aos serviços de saúde (SANTOS, 2018).

Associado às diferenças socioeconômicas, os fatores quanto ao estilo de vida dos indivíduos, como tabagismo, sedentarismo, também relacionam-se à predisposição do câncer (OTERO et. al, 2016).

Dentre as principais RAMs envolvidas na população do estudo, destacam-se as toxicidades hematológicas: anemia, neutropenia febril, plaquetopenia e leucopenia. Estas que, em relação ao panorama das RAMs grau 3, correspondem a 54 %.

O que pode ser comparado aos estudos de (CHOPRA et al, 2016; BONINI, 2014; OLIVEIRA, 2013; GUIMARÃES et al, 2015).

Sabe-se que, os tecidos com constante divisão celular são muito afetados durante a terapia antineoplásica, como no caso da medula óssea responsável pela produção de células sanguíneas e imunes, promovendo a diminuição das defesas naturais do organismo. Desse modo, o indivíduo fica vulnerável a possíveis infecções, principalmente no período do “nadir”, o qual é o tempo transcorrido entre a aplicação da droga e o menor valor de contagem hematológica.

Portanto, é imprescindível que a toxicidade hematológica seja avaliada, uma vez que, na presença de leucopenia observa-se uma supressão da imunidade celular e humoral, a qual é responsável por uma maior suscetibilidade a quadros infecciosos graves. A plaquetopenia pode causar efeitos como hemorragias cerebrais, gastrintestinais e ou do trato respiratório, que podem ter consequências fatais. E a anemia, quando presente na forma severa, está associada a déficits funcionais importantes e intensificação de outros sintomas já existentes (dispneia, cefaleia, taquicardia, etc.) (BONASSA et al., 2012).

Outro tipo de toxicidade muito relevante é a gastrintestinal, como a náuseas, vômitos e diarreia, esta última que representou a terceira RAM mais incidente dentre a população do estudo com 7%. Geralmente ocorre porque as células epiteliais do trato gastrointestinal são

destruídas por certos agentes antineoplásicos, o que resulta em má digestão e absorção de nutrientes (BRESALIER, 2010).

Além disso, a diarreia também pode levar a estresses emocionais, depleção de fluidos, desequilíbrio eletrolítico, escoriações na pele e mucosas, perda de peso, fraqueza, levando até mesmo a morte.

Outra toxicidade caracterizada entre os pacientes oncológicos foi a cutânea, representada por síndrome mão-pé e rash acneiforme, totalizando 9%. Esse tipo de toxicidade, apesar de menor incidência com relação às outras, constitui um importante problema clínico ao paciente, podendo levar à interrupção do tratamento ou redução da dose do quimioterápico utilizado.

Logo, independente da frequência ou tipo de RAMs que acometem os pacientes oncológicos, estas prejudicam a sua qualidade de vida, trazendo desconforto e limitação de suas atividades diárias, o que justifica o acompanhamento multidisciplinar, manejo e prestação de cuidados ao paciente, garantindo a assistência devida do mesmo.

Para além, a farmacovigilância dos quimioterápicos ainda é limitante, sendo caracterizada pela subnotificação dos eventos adversos. Conseqüentemente, o estudo da frequência e gravidade das RAMs acometidas por pacientes oncológicos, é de grande valia para promover o conhecimento sobre segurança de medicamentos, bem como permitir o desenvolvimento e implementação de medidas para intervenção.

Nesse sentido, o estudo demonstrou as principais notificações das RAMs quanto à causalidade, a partir do algoritmo de Naranjo et al. (1981), o qual é utilizado para avaliar a relação entre suspeita de RAM e o medicamento, como já mencionado. Já a gravidade destas foi estabelecida com base nos critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE) e o mecanismo através da classificação proposta por Rawlins e Thompson (1998).

A maioria das reações tiveram mecanismo tipo A, isto é, são previsíveis, reversíveis, tratadas com ajustes de dose e podem ser evitadas, consideradas de alta incidência e baixa mortalidade. Portanto, possuem mecanismos de reação bem estabelecidos e documentados, sendo mais fáceis de classificar como definidas, possíveis ou prováveis. O que vai de encontro aos estudos de (PERRIN et. al, 2010; IWAMOTO et. al, 2012).

Já as reações tipo B, são imprevisíveis, com mecanismo de reação desconhecido, não se relacionam a dosagem e, embora comparativamente raras, apresentam maior probabilidade de causarem doença grave ou morte.

A Neutropenia febril, evidenciada na pesquisa, teve causalidade classificada como provável segundo o Algoritmo de Naranjo, com sequência temporal razoável a partir da administração da droga; padrão conhecido de resposta para o medicamento suspeito e melhorou com a retirada do medicamento, o qual não foi reintroduzido. Uma vez que não pode ser razoavelmente explicado pelo quadro clínico do paciente, caracterizando dessa forma uma reação tipo B.

Em suma, a notificação é fundamental para o estabelecimento da relação causal e para o aperfeiçoamento da prática clínica, através da inclusão de medidas de segurança para uso de medicamentos (PESTANA; CASTRO; & PEREIRA, 2016). Além de demonstrar a real necessidade do farmacêutico clínico para monitorar os pacientes, visando como principal objetivo a segurança e efetividade do tratamento antineoplásico.

4 CONCLUSÃO

A partir do exposto, considerando a frequência, graduação e classificação das RAMs abordadas no presente estudo é fundamental que a equipe multidisciplinar de saúde participe ativamente da farmacovigilância, notificando as RAMs graus 3 e 4, pois, como evidenciado no estudo, trazem maior risco e impacto à qualidade de vida do paciente, oriente sobre o uso racional de medicamentos, bem como as medidas farmacológicas e não farmacológicas do tratamento, desenvolva diretrizes e intervenções clínicas, visando principalmente à prevenção, recuperação e redução dos eventos adversos.

REFERÊNCIAS

ALVES, I.O. Reações Adversas ao Medicamento 5-Fluorouracil em Pacientes que Utilizam Protocolo FOLFOX no Serviço de Oncologia de um Hospital de Porto Alegre/RS – Um Estudo Piloto. 2014 – 22f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2014.

BATISTA, M.R. Estudo de Medicamentos em Pacientes Oncológicos Hospitalizados. 2014 – 24f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba. 2014.

CHOPRA, O.D.; R.H.S.; S.V., M.R. Reações adversas medicamentosas induzidas por quimioterapia em pacientes oncológicos: uma pesquisa observacional prospectiva. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2016; 37: 42-6.

FARIA, C.O.; C.M.R.; A.G.S., A.M.M.R. Interações Medicamentosas na Farmacoterapia de Idosos com Câncer atendidos em um Ambulatório de Onco-Hematologia. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2018; 64(1): 61-68.

SANTOS, M.O. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2018; 64(1): 119-120.

SILVA, P.A.H. Estudo de Psicofármacos em Pacientes Oncológicos Hospitalizados. 2016 – 35f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba. 2016.

Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia /Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia – SOBRAFO; Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. -2ª ed – São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas, 2011.

SANTOS, Luciana dos; Oliveira, Fábio Ramos; Martinbiancho, Jacqueline, Jacoby, Thalita; Mahmud, Simone Dalla Pozza; Fin, Mariana De Conto, Winkler, Natália. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. 2012.

National Cancer Institute (US). Division of cancer treatment and diagnosis. Common toxicity criteria (Computer Program). Version 4.0 NCI; 2009.

PERRIN, Rosa M.B. Erros de medicação: quem foi?. *Rev Assoc Med Bras*, v. 3, n. 49, p. 335-41, 2010.

PRASAD, Roberto; Assis, Mônica de; Silva, Ronaldo Corrêa Ferreira da; Abreu, Maria Fátima; Silva, Marcos André Felix da; Dias, Maria Beatriz Kneipp; Tomazell, Jeane Glaucia. A Política Nacional de Atenção Oncológica e o Papel da Atenção Básica na Prevenção e Controle do Câncer. *Rev. APS*, v. 11, n. 2, p. 199-206, abr./jun. 2013.