



DANILO DONIZETTI TREVISAN

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS NO DIA DA
INFUSÃO EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE
DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

CAMPINAS

2014



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE ENFERMAGEM

DANILO DONIZETTI TREVISAN

**Interações Medicamentosas potenciais no dia da infusão em
pacientes submetidos a Transplante de Células-Tronco
Hematopoiéticas**

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Enfermagem da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, na Área de Concentração Enfermagem e Trabalho .

Orientadora: Profa. Dra. Maria Helena de Melo Lima

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO ALUNO DANILO DONIZETTI TREVISAN E ORIENTADA PELA PROFA.DRA. MARIA HELENA DE MELO LIMA.

Assinatura da Orientadora

CAMPINAS

2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

T729i Trevisan, Danilo Donizetti, 1989-
Interações medicamentosas potenciais no dia da
infusão em pacientes submetidos a transplante de
células-tronco hematopoiéticas / Danilo Donizetti
Trevisan. -- Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador : Maria Helena de Melo Lima.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Enfermagem.

1. Interações de medicamentos. 2. Transplante de
células-tronco hematopoiéticas . 3. Transplante de medula
óssea. 4. Enfermagem. I. Lima, Maria Helena de
Melo, 1966-. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Enfermagem. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Potential drug interactions in the day of infusion in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation

Palavras-chave em inglês:

Drug interactions

Hematopoietic stem cell transplantation

Bone marrow transplantation

Nursing

Área de concentração: Enfermagem e Trabalho

Titulação: Mestre em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Maria Helena de Melo Lima [Orientador]

Silvia Regina Secoli

José Luiz Tatagiba Lamas

Data de defesa: 08-07-2014

Programa de Pós-Graduação: Enfermagem

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

DANILO DONIZETTI TREVISAN

Orientador(a) PROF(A). DR(A). MARIA HELENA DE MELO LIMA

MEMBROS:

1. . PROF(A). DR(A). MARIA HELENA DE MELO LIMA

Maria Helena de Melo Lima

2. PROF(A). DR(A). SILVIA REGINA SECOLI

Silvia Regina Secoli

3. PROF. DR. JOSÉ LUIZ TATAGIBA LAMAS

José Luiz Tatagiba Lamas

Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Faculdade de Enfermagem da
Universidade Estadual de Campinas

Data: 08 de julho de 2014

Introdução: No âmbito do transplante de células-tronco hematopoiéticas - TCTH, as interações medicamentosas potenciais (IMp) podem causar impacto clínico relevante no paciente. Poucos são os estudos para elucidar esse fenômeno nestes pacientes. O enfermeiro, juntamente com sua equipe de enfermagem, são os profissionais mais envolvidos, diretamente, no processo de preparo e administração de medicamentos bem como acompanhamento integral ao paciente, o que justifica a importância da realização de pesquisas sobre o tema.

Objetivo: Determinar a prevalência de Interações Medicamentosas Potenciais em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas no dia da infusão das células-tronco hematopoiéticas. **Método:** Estudo transversal realizado na Unidade de Transplante de Medula Óssea (TMO) do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Prescrições de medicamentos de pacientes submetidos a TCTH (allogênico ou autólogo) com idade igual ou superior a 18 anos foram incluídos neste estudo. Para traçar o perfil terapêutico dos medicamentos utilizou-se a classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) da Organização Mundial da Saúde (OMS). As IMp foram analisadas por meio da base de dados Micromedex® 2.0. Para a presente pesquisa foram de interesse as interações entre medicamentos bem como nível de gravidade, nível de evidência científica, tempo de início dos efeitos e o impacto clínico potencial. Utilizou-se análise descritiva para variáveis qualitativas e quantitativas, sendo realizado frequências absoluta e relativa, cálculo de média e desvio padrão. Os dados foram analisados pelo software estatístico SAS (Statistical Analysis System) versão 9.2. **Resultados:** Quarenta pacientes submetidos a TCTH foram incluídos neste estudo; 33 (82,5%) pacientes foram expostos a pelo menos uma IMp maior e uma contraindicada concomitantes. A totalidade dos pacientes expostos às IMp, tiveram risco aumentado de cardiotoxicidade. A maioria das IMp foi de gravidade maior (80,9%), com início de efeito não

especificado (61,9%) e com documentação boa e excelente (52,4%). **Conclusão:** Pacientes de TCTH são altamente expostos às IMp clinicamente significantes. A ameaça à vida foi certa, ainda que a literatura limite-se a apontar os desfechos clínicos de apenas uma dupla de medicamentos. O manejo da IMp requer ações que incluem testes bioquímicos, instalação de monitores cardíacos e realização periódica de eletrocardiograma, implantação de prescrições eletrônicas com sistema de alerta para IMp e disponibilidade de bases de dados sobre IMp. É importante considerar o risco-benefício da combinação de medicamentos.

Descritores: interações de medicamentos; transplante de células-tronco hematopoiéticas; transplante de medula óssea; enfermagem.

Linha de Pesquisa: Processo de cuidar em saúde e enfermagem

Introduction: In the context of hematopoietic stem cell transplantation - HSCT, potential drug-drug interactions (PDDI) can cause significant clinical impact on the patient. Few studies to elucidate this phenomenon in these patients. Nurses, along with his team of nursing professionals are more involved directly in the preparation and administration of medications and integral patient, which justifies the importance of conducting research on the topic tracking process. **Objective:** To determine the prevalence of Potential Drug Interactions in patients undergoing transplantation of hematopoietic stem cells on the day of infusion of hematopoietic stem cells. **Method:** Cross-sectional study conducted at the Bone Marrow Transplantation (BMT) of the Clinical Hospital of the State University of Campinas. Drug prescriptions for patients undergoing HSCT (allogeneic or autologous) aged over 18 years were included in this study. To trace the therapeutic profile of drugs used the Anatomical Therapeutic Chemical classification (ATC) of the World Health Organization (WHO). The PDDI were analyzed using the base Micromedex ® 2.0 data. In this research of interest were the interactions between drugs and level of severity, level of evidence, time of onset of effects and potential clinical impact. Descriptive analysis was used for qualitative and quantitative variables, being held absolute and relative frequencies, calculation of mean and standard deviation. Data were analyzed using SAS (Statistical Analysis System) version 9.2 statistical software. **Results:** Forty patients undergoing HSCT were included in this study; 33 (82.5%) patients were exposed to at least one PDDI major and contraindicated. All patients exposed to PDDI, had an increased risk of cardiotoxicity. Most PDDI was major severe (80.9%), with onset of effect unspecified (61.9%) with excellent e good documentation (52.4%). **Conclusion:** Patients HSCT are highly exposed to PDDI clinically significant. The threat to life was right, although the literature is pointing out the clinical outcomes of only a couple of drugs. The management of PDDI requires actions that

include biochemical tests, installation of cardiac monitors and perform periodic electrocardiograms, implementation of electronic prescriptions with warning system for PDDI and availability of databases on PDDI. It is important to consider the risk-benefit of the drug combination.

Keywords: drug interactions; hematopoietic stem cell transplantation; bone marrow transplantation; nursing.

Research Interests: Process in health care and nursing

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL	23
1.1 Transplante de células - tronco hematopoiéticas: aspectos gerais.....	23
1.2 Tipos de TCTH.....	24
1.3 Fases do TCTH e o perfil da terapia medicamentosa.....	25
1.4 Interações medicamentosas potenciais: conceito e fatores contribuintes.....	27
1.5 Aplicação do estudo na prática de enfermagem.....	30
1.6 Justificativa do estudo.....	31
2. OBJETIVOS	33
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
3.1 Aspectos éticos.....	34
3.2 Tipo de estudo.....	35
3.3 Local do estudo.....	35
3.4 Sujeitos	36
3.5 Coleta de dados.....	36
3.5.1 Instrumento de coleta de dados	36
3.5.2 Organização e análise dos dados	37
3.6 Sumário das etapas para coleta e análise dos dados	40
3.7 Análise estatística	41
4. RESULTADOS	42
4.1 Artigo científico	42
Resumo	42
Introdução.....	43
Materiais e métodos.....	45
Desenho e local de estudo.....	45
Seleção da amostra e coleta de dados	46
Classificação das Interações Medicamentosas potenciais	46
Análise dos dados.....	47

Resultados	48
Discussão	52
Conclusão	58
Referências	58
5. CONCLUSÃO.....	63
6. REFERÊNCIAS	65
APÊNDICES.....	71
Apêndice 1.....	71
Apêndice 2.....	72
Apêndice 3.....	73
ANEXOS	74
Anexo 1	74
Anexo 2	77

A todos os pacientes submetidos a transplante de células -
tronco hematopoiéticas, exemplos de fé, força e esperança.

AGRADECIMENTOS

Ao nosso Poderoso Deus. Por me permitir ter chegado até aqui. Por ser meu escudo Fiel, meu protetor, meu ajudador, meu Grande amigo. Tudo que tenho e sou eu devo só a Ti.

AOS FAMILIARES...

À minha mãe, **Elza**, por ser exemplo e por me ensinar as virtudes para ser um ser humano melhor a cada dia: HONESTIDADE, CARÁTER e FÉ. Ao meu pai, **Jair**, que mesmo distante em alguns momentos, esteve presente no coração e na mente. Meu ETERNO AGRADECIMENTO por acreditarem em mim e por me fazerem o filho mais amado desse mundo. A minha querida noiva e em breve esposa **Izabela** pelo incentivo, pelo esforço e paciência nos momentos de minha ausência e cansaço. Obrigado por me amar tanto assim, por orar pela minha vida e por permitir que eu compartilhasse todas as minhas ansiedades, medos e vitórias desta minha etapa como estudante.

AOS MENTORES E AMIGOS...

Ao **Programa de Pós - Graduação em Enfermagem** da Faculdade de Enfermagem da Unicamp pelo investimento em minha formação e pelo incentivo nesta pesquisa. À **Profa. Dra. Maria Helena Melo Lima**, orientadora, por ter me acolhido desde o segundo ano da graduação e acompanhado em toda jornada universitária. Por ser essa profissional competente, sábia e sempre pronta a ensinar. Pela sua disponibilidade, generosidade, sugestões, críticas e correções relevantes para a construção deste trabalho. À **Professora Dra. Silvia Regina Secoli** por ter contribuído grandemente com a realização desse estudo. Por sempre estar disposta a tirar dúvidas, apontando o melhor caminho a trilhar. Pelo apoio e todos os ensinamentos fundamentais nessa jornada.

À **Professora, doutoranda e amiga Juliana Bastoni Silva** a quem agradeço imensamente, por trabalharmos juntos e por dedicar grande parte do seu tempo ao ensino-aprendizagem e concretização dessa dissertação. À **mestranda e amiga Valéria Pova** por trabalharmos juntos e dividirmos diversos momentos de aprendizagem.

À **Professora Dra. Eliete Maria Silva**, por também ter me acolhido desde quando cheguei nesta Universidade. Obrigado por ensinar com seu olhar sistêmico e por ser esse exemplo de profissional tão engajada com o ensino de enfermagem. Ao **Professor Dr. José Luiz Tatagiba Lamas**, por contribuir nesse trabalho com sua experiência e sugestões. Muito obrigado grande Tatá. À **Professora Dra. Elenice Valentim Carmona**, pelo seu apoio e pelas suas sugestões pertinentes na revisão do texto desta dissertação. Ao estatístico **Henrique**, por não medir esforços todas as vezes que fui a sua sala solicitar trabalhos e sugestões. Muito obrigado pela paciência, ensinamentos e realização dos testes estatísticos desse trabalho.

À toda equipe de enfermagem e médica da Unidade de Transplante de Medula óssea do Hospital de Clínicas da Unicamp, especialmente ao coordenador médico da unidade de transplante de medula óssea (TMO) do Hospital de Clínicas da Unicamp - HC/Unicamp, **Dr. Afonso Vigorito**, à diretora de enfermagem das Unidades de Internação de Adultos **Enf^a. Vera Simmelink** e à supervisora de enfermagem da unidade de TMO **Enf^a. Ana Paula Gadanhoto**, por autorizarem e apoiarem a realização deste estudo na unidade a qual gerenciam e coordenam. **Aos enfermeiros assistenciais**, por contribuírem com a realização deste estudo.

À **Enf^a Margareta Groot**, diretora de enfermagem da UTI adulto – HC/Unicamp, local onde trabalho atualmente, aos supervisores de enfermagem desta unidade **Enf^o. Ms. Marcos Boes** e **Enf^o. Ivan Antunes** e aos **colegas enfermeiros e técnicos de enfermagem do setor** por apoiarem este projeto nessa fase da vida.

Aos amigos **Dimas Júnior, Caio** e **Thiago** por acreditarem em mim e sempre me ouvirem nos momentos de ansiedades e angústias. Por orarem e sempre ficarem na torcida.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1: Principais indicações do Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas	24
Quadro 2: Primeiro nível da Classificação Anatomical Therapeutic Chemical - ATC.....	38
Quadro 3: Exemplo da Classificação Anatomical Therapeutic Chemical – ATC	38
Quadro 4: Sistema de Classificação de Interação Medicamentosa - Micromedex®.....	40
Figura 1: Sumário das etapas seguidas na coleta e análise de dados	41

No artigo científico

Figura 1: Distribuição dos pacientes segundo as Interações medicamentosas potenciais	52
--	----

No artigo científico

Tabela 1: Características demográfico-clínicas de pacientes submetidos a TCTH48

Tabela 2: Interações medicamentosas potenciais clinicamente significantes nos pacientes.... no dia da infusão das células-tronco hematopoiéticas51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

CAPES: Coordenação de Apoio ao Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CTH: Células-Tronco Hematopoiéticas

CYP450: citocromo P450

DDI: Drug drug interactions

DECH: Doença enxerto contra hospedeiro

DMSO: Dimetilsulfóxido

DVHO: Doença venoclusiva hepática

EA: Eventos adversos

FCM: Faculdade de Ciências Médicas

HLA: Human leukocyte antigen

ICT: Irradiação corpórea total

IM: Interação medicamentosa

IMp: Interação medicamentosa potencial

OMS: Organização Mundial da Saúde

PDDI: Potential drug drug interactions

SAS: Statistical Analysis System

SUS: Sistema Único de Saúde

TCTH: Transplante de células-tronco hematopoiéticas

TMO: Transplante de Medula Óssea

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Transplante de células - tronco hematopoiéticas: aspectos gerais

Desde 1957 o procedimento de Transplante de Células-Tronco Hemopoiéticas (TCTH) tem crescido de modo expressivo após Thomas e colaboradores publicarem uma nova abordagem para o tratamento do câncer que consistia em aplicação de radiação e quimioterapia seguida pela infusão intravenosa de medula óssea ¹. A partir de então, esse achado representou o início de uma importante série de investigações clínicas e laboratoriais que vem se potencializando em mais de 500 centros de pesquisas pelo mundo ².

No Brasil, os primeiros TCTH ocorreram no final da década de 70 e início da de 80 no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (município de Curitiba - PR) com 62 pacientes em que 48,38% tinham como diagnóstico indicativo de TCTH anemia aplásica grave. Apesar da multiplicidade de dificuldades encontradas no procedimento, essa primeira experiência pôde ser considerada bem sucedida pelos especialistas e pesquisadores ³.

Estudo recente estima que 30 a 50 mil transplantes sejam realizados anualmente por todo o mundo e que este número tende a aumentar de 10 a 15% no mesmo período. Até o ano de 2006, 50.000 transplantes foram realizados no mundo aproximadamente ². No Brasil, de acordo com a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), no ano de 2012 o número de

TCTH foi de 1753 transplantes (64,07 % autólogo e 35,93 % alogênico) sendo 70,39 % destes realizados na região sudeste do país ⁴.

O TCTH representa uma das principais modalidades terapêuticas, para os pacientes com diagnósticos de doenças oncológicas, hematológicas e congênitas oferecendo a possibilidade de ampliar o período de vida ⁵⁻⁶.

No quadro abaixo são apresentadas as principais doenças que têm indicação de TCTH.

Quadro 1: Principais indicações do Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas.

Doenças Neoplásicas	Doenças Não Neoplásicas
Leucemia Mielóide aguda (LMA) e Leucemia Mielóide Crônica (LMC)	Anemia Aplástica Grave
Leucemia Linfóide Aguda (LLA) e Leucemia Linfóide Crônica (LLC)	Aplasia Pura de Série Vermelha
Síndromes Mielodisplásicas	Doenças Auto-Imunes
Linfoma de Hodgkin e Não Hodgkin	Hemoglobinúria Paroxística Noturna
Mieloma Múltiplo	Histiocitose de Células de Langerhans
Tumores Sólidos	Enfermidades Congênitas/ Genéticas

1.2. Tipos de TCTH

O TCTH é classificado em três modalidades: singênico, autólogo e alogênico. O TCTH singênico ocorre quando as células-tronco hematopoiéticas (CTH) são retiradas de um irmão gêmeo univitelino havendo total identidade entre ambos os sistemas antígenos de histocompatibilidade (HLA) ⁷.

No tipo alogênico, as CTH são provenientes de um familiar (transplante aparentado) ou de um voluntário independente (transplante não aparentado). Entretanto, esse tipo de transplante exige doador e receptor idênticos para os antígenos HLA. Como somente 25% dos

pacientes têm um doador aparentado, um Registro Internacional de Doadores independentes com mais de 7 milhões de voluntários saudáveis foi criado com a finalidade de proporcionar um maior número de doadores aptos a este procedimento ⁷⁻⁹.

No TCTH autólogo, as células - tronco são coletadas do próprio paciente na fase de remissão da doença. Após isso, são congeladas utilizando-se crioprotetores como o dimetil-sulfóxido (DMSO). Para a reinfusão das células, estas são descongeladas em banho-maria na beira do leito do receptor e, em seguida, infundidas. Rotineiramente, utiliza-se medicamentos como hidrocortisona, prometazina ou difenidramida previamente como profilaxia de reação anafilática que o DMSO pode causar ^{7,9,10}.

1.3. Fases do TCTH e o perfil da terapia medicamentosa

O TCTH divide-se em três etapas: pré-transplante, transplante (infusão das CTH) e pós-transplante. A fase pré-transplante compreende dois períodos distintos: no primeiro ocorre a avaliação do paciente, a coleta do histórico completo e dos antecedentes clínicos e cirúrgicos, a solicitação de exames laboratoriais, a definição do tipo de transplante e doador, a orientação a ambos quanto aos procedimentos, a passagem do cateter venoso central e a administração de medicamentos profiláticos contra infecções bacterianas, fúngicas e virais tais como sulfametoxazol / trimetoprima, fluconazol, mebendazol, tiabendazol e aciclovir ¹¹⁻¹².

No segundo momento, inicia-se o período de condicionamento. Há diversos tipos de regime de condicionamento cuja escolha depende da doença e do tipo de TCTH ¹¹⁻¹². Nesta fase os quimioterápicos antineoplásicos mais utilizados são: bussulfano, etoposide, ciclofosfamida, vepeside, metotrexato, melfalano, carmustina, citarabina e fludarabina acompanhadas ou não pela irradiação corpórea total (ICT), cuja finalidade é a indução da aplasia medular ¹¹⁻¹². Associado com esses fármacos, imunossuppressores, antimicrobianos,

ansiolíticos, antieméticos, analgésicos e outras classes medicamentosas também são utilizados com a finalidade garantir a imunossupressão e de oferecer tratamento de suporte ^{6,11-13}.

Utiliza-se uma padronização para contagem dos dias relacionados ao TCTH com o intuito de identificar a fase em que o paciente se encontra e quais são as complicações prováveis naquele período. O dia da infusão das CTH denomina-se dia “zero” (D 0); os dias que antecedem ou sucedem são subsequentemente enumerados. O período de condicionamento corresponde à contagem retrospectiva que se inicia no dia “menos sete” (D-7) e termina no “dia menos um” (D-1). Após o D 0 a contagem passa a ser progressiva, ou seja, denominada “dia mais um” (D+1), D+2 e, assim, sucessivamente ¹³.

Na fase do transplante propriamente dito, no dia D 0, a infusão da medula óssea é realizada por meio de um cateter venoso central. Nesta fase também são administrados medicamentos como corticosteróides, anti-histamínicos, ansiolíticos, diuréticos, imunossupressores, antibióticos, antifúngicos e outros medicamentos que visam prevenção e tratamento de infecção, manutenção de imunossupressão e prevenção de intercorrências transfusionais ¹¹⁻¹³.

A partir desse período começa-se a contagem progressiva dos dias e inicia-se a fase do pós-transplante na qual os pacientes permanecem em pancitopenia e as células sanguíneas como leucócitos, plaquetas e hemácias começam a aumentar em um período de duas a três semanas após a infusão das células-tronco. Nos primeiros 100 dias pós-transplante comumente podem ocorrer diversas complicações, entretanto, estas também podem ocorrer tardiamente.

Dentre as principais complicações agudas do período pós-transplante destacam-se anemias, mucosites graves, sangramentos, dores, infecções, doença venoclusiva hepática (DVOH), doença enxerto contra hospedeiro (DECH), náuseas, vômitos, diarreia, alterações hematológicas e complicações pulmonares as quais são decorrentes das fases anteriores do tratamento ^{9,11,14}. Devido a tais complicações, a administração de diversas classes de

medicamentos torna-se necessária e tem como finalidade amenizar tais complicações e proporcionar maior conforto ao paciente tais como analgésicos, antibióticos e imunossupressores.

Sabe-se que dependendo da fase do TCTH em que se encontra o paciente, o perfil farmacológico difere-se. Por exemplo, pacientes em fases de condicionamento costumam utilizar mais quimioterápicos e imunossupressores, enquanto que na fase pós-transplante, os medicamentos passam a ser sintomáticos e de suporte, como analgésicos e antieméticos.

Com isso, em todas as fases do TCTH a terapia medicamentosa é essencial para o tratamento dos pacientes, contudo pode causar impacto clínico relevante para estes, especialmente quando envolvem medicamentos de uso prolongado, o que pode aumentar os riscos de desenvolvimento de interações medicamentosas (IM).

1.4. Interações medicamentosas potenciais: conceito e fatores contribuintes

Interação medicamentosa ocorre quando dois ou mais medicamentos são utilizados concomitantemente. Pode ser definida quando um determinado medicamento (precipitante, interagente) altera a intensidade do efeito farmacológico ou clínico de outro medicamento coadministrado (objeto, substrato), cuja combinação pode tornar-se nociva e ocasionar eventos adversos ao paciente ¹⁵⁻²¹. Interações medicamentosas em pacientes com câncer são comuns, e a maioria delas podem causar eventos adversos (EA) consideráveis. Estima-se que aproximadamente 4% da mortalidade em pacientes com câncer seja causada por IM ¹⁹.

Devido à complexidade da terapêutica, a causalidade das IMp é difícil de ser identificada, por isso neste estudo considerou-se a potencialidade das interações medicamentosas (IMp) ²⁰⁻²¹.

Um dos fatores que podem colaborar para a ocorrência de IMp é a gravidade do paciente, pois quanto maior esta for, mais complexa é a terapia medicamentosa, fato que gera um maior risco de ocorrência de eventos adversos relacionados a medicamentos ¹⁵⁻¹⁶. A idade avançada de alguns pacientes, que apresentam importantes alterações farmacocinéticas podem trazer impactos na resposta aos medicamentos. Além disso, o mau estado nutricional, que interfere na ligação dos medicamentos às proteínas plasmáticas e a presença de comorbidades, que demanda terapia adicional, são alguns fatores que colaboram para o risco de IM. Adicionalmente, o risco de interações pode ser aumentado pelo uso da polifarmácia, que inclui medicamentos com estreito índice terapêutico e de alta toxicidade ²²⁻³⁰.

As IMp podem ser divididas em três grupos: farmacodinâmicas, farmacocinéticas e farmacêuticas. Nas IMp farmacodinâmicas, um medicamento modula os efeitos farmacológicos de outro medicamento de modo aditivo, sinérgico ou antagônico. As IMp farmacocinéticas ocorrem quando um medicamento altera a absorção, distribuição, metabolismo, e/ou excreção de outro medicamento. Essas IMp são as mais frequentes e influenciam as enzimas do citocromo P450 (CYP - P450). Já as IMp farmacêuticas, ocorrem quando há incompatibilidade química ou física entre dois medicamentos quando estes são misturados ¹⁶⁻¹⁸.

Os medicamentos denominados potencialmente interativos tendem a precipitar IMp, podendo ser classificados em objetos ou precipitadores segundo sua participação na IMp. São precipitadores os medicamentos com alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, com capacidade de alterar o metabolismo de outros medicamentos (inibidores ou indutores enzimáticos) e a depuração renal de medicamentos–objeto. São objetos das IMp os medicamentos que apresentam curva dose-resposta inclinada, e aqueles que apresentam estreito índice terapêutico ^{16,31-32}.

Estudo recente demonstrou que no perfil da terapia farmacológica utilizada pelos pacientes, na fase de condicionamento do TCTH, foram identificados 33 medicamentos distintos

pertencentes a 8 classes terapêuticas. As classes dos quimioterápicos (34,0%), da analgesia (21,0%) e dos agentes que atuam no sistema digestório (15,0%) foram as que apresentaram maiores frequências. Na análise dos medicamentos potencialmente interativos (N=24), verificou-se que 66,8% (N=16) deles possuíam características que afetavam o metabolismo hepático, inibindo-o (46,0%) ou estimulando-o (20,8%)³³.

O mesmo estudo também apontou que 72,7% dos medicamentos usados no TCTH apresentaram potencial interativo que poderia resultar, principalmente em IMp de intensidade moderada. Dentre os medicamentos envolvidos nessas IMp destacou-se o fluconazol – um antifúngico amplamente prescrito aos pacientes de TCTH – que é um inibidor enzimático do sistema citocromo P450, portanto com potencial de afetar a metabolização de outros agentes usados de modo concorrente na terapia³³.

As IMp que envolvem o fluconazol, e em particular a ciclosporina são de grande importância, uma vez que estes medicamentos integram o protocolo terapêutico do TCTH e a associação deles pode ocasionar desfecho adverso, como a nefrotoxicidade.

A ciclosporina é um agente usado nos transplantes alogênicos com a finalidade de prevenir rejeição do enxerto³⁴ com potente atividade imunossupressora, mas sem efeito sobre a reação inflamatória aguda¹⁶. No que diz respeito aos aspectos farmacocinéticos, a ciclosporina pode ser administrada por via oral (mal absorvida) ou intravenosa. Após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de 3 a 4 horas, com meia-vida plasmática de aproximadamente 24 horas. Sua metabolização ocorre pelo sistema enzimático citocromo P450 – pela isoenzima CYP3A4 - presentes no fígado e no intestino delgado, cuja maioria dos metabólitos são eliminados na bile. As RAM da ciclosporina incluem anorexia, letargia, hipertensão, tremores, parestesias, hipertrofia gengival, distúrbios gastrintestinais, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, sendo essa última a RAM mais grave¹⁶.

Os pacientes submetido a TCTH alogênico utilizam ciclosporina por longo tempo, e por esse medicamento apresentar estreito índice terapêutico, além de ser substrato (objeto) de IMp, necessita ser monitorizado, quantificando-se de maneira sistemática e periódica sua dosagem sérica ^{15,34-36}. A adição e/ou interrupção de outros medicamentos na terapia podem afetar os níveis séricos desse agente ³⁷, por isso o estudo das IMp são de fundamental importância e em especial aqueles que avaliam o real impacto da associação.

Estudo realizado com pacientes submetido a TCTH (n=120) demonstrou que 36 pacientes (30%) receberam antifúngicos. Um total de 57 IMp graves associadas com antifúngicos foram detectadas em 86,1% destes pacientes. A proporção de pacientes com IMp variou de 64 a 84% dependendo do antifúngico utilizado (anfotericina B comum ou lipossomal, voriconazol ou caspofungina) ³⁸.

Com isso, o risco para ocorrência de IMp encontra-se diretamente relacionado a variáveis relativas ao paciente e à terapia medicamentosa. De modo geral, crianças e idosos, doentes crônicos com cardiopatias, hepatopatias, nefropatias, devido à alteração de funções orgânicas responsáveis pela metabolização e excreção dos medicamentos, são mais susceptíveis a IMp.

1.5. Aplicação do estudo na prática de enfermagem

Do ponto de vista prático, a atividade de “monitorar a terapia” precisa ser compartilhada entre a equipe multiprofissional ³⁹. O enfermeiro, juntamente com a equipe de enfermagem, ao fazer parte da equipe multiprofissional, é um dos profissionais envolvidos constantemente com o processo terapêutico do paciente, já que este é o profissional responsável pelo preparo, administração e distribuição dos horários do medicamento, bem como o monitoramento do paciente. Deste modo, salienta-se que ações planejadas e baseadas em evidências científicas,

possam ser uma maneira de prevenir eventos adversos relacionados com medicamentos, em especial às interações medicamentosas.

Nesse contexto, é necessário que o enfermeiro conheça as manifestações clínicas decorrentes das IMp para que possa orientar a equipe de enfermagem na busca de sinais de alerta, principalmente no âmbito do TCTH em que os pacientes estão frequentemente expostos a regimes terapêuticos complexos ³⁹.

Há escassez de estudos que se propuseram a estudar a prevalência de IMp bem como suas implicações clínicas em pacientes de TCTH. Somente dois estudos demonstraram ^{21,38} que na fase de condicionamento a prevalência de uma ou mais IMp variou de 60% a 71,4% sendo estas IMp em sua maioria de gravidade moderada (85,9% - 92,3%).

Até o momento, não foram encontrados estudos para investigar IMp no dia da infusão das células-tronco hematopoiéticas (CTH). Nesse dia o paciente recebe diversas classes de medicamentos como imunossuppressores, antibióticos, antifúngicos, corticosteroides, diuréticos de alça, antieméticos, hipotensores, anti-histamínicos e ansiolíticos que visam a prevenção de intercorrências transfusionais, manutenção da imunossupressão, e prevenção de infecções ¹¹⁻¹³. Entre essas classes, observa-se que há medicamentos com potencial interativo e quando associados podem aumentar as chances de IMp e de implicações clínicas relevantes ao paciente.

1.6. Justificativa do estudo

A terapia farmacológica representa um dos fatores responsáveis pelo sucesso do procedimento de TCTH, entretanto as associações medicamentosas utilizadas como estratégia terapêutica podem influenciar no desenvolvimento de IMp as quais podem possibilitar riscos ao indivíduo.

Pesquisas que permeiam o tema IMp estão na maior parte das vezes direcionadas aos profissionais da área médica ou farmacêutica, não discutindo o assunto no âmbito da enfermagem. Não foram encontrados estudos prévios que avaliassem as IMp no dia da infusão das CTH tornando-se importante identificar a prevalência das IMp no dia da infusão das CTH e conhecer seus impactos clínicos potenciais. Com isso, este estudo foi realizado para colaborar com embasamento científico no fortalecimento do processo de trabalho de enfermagem no uso seguro de medicamentos.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- Determinar a prevalência de Interações Medicamentosas Potenciais em pacientes submetido a transplante de células-tronco hematopoiéticas no dia da infusão das células-tronco hematopoiéticas;
- Classificar as Interações Medicamentosas potenciais quanto ao nível de gravidade, evidências científicas e tempo de início dos efeitos;
- Identificar os impactos clínicos potenciais das Interações Medicamentosas Potenciais no dia da infusão das células-tronco hematopoiéticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODO

3.1. Aspectos éticos

Este projeto faz parte de um estudo amplo intitulado “Eventos adversos relacionados a medicamentos e a associação com carga de trabalho de enfermagem em unidade de transplante de medula óssea” que teve como objetivo geral analisar o impacto dos eventos adversos relacionados a medicamentos na segurança do paciente submetido ao TCTH e na carga de trabalho de enfermagem em Unidade de Transplante de Medula Óssea.

Foi submetido aos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas para apreciação, tendo sido aprovado em parecer nº 256.642 e CAAE 12328713.8.0000.5392, e da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo em parecer nº 222.565 e CAAE 12328713.8.0000.5392. Anteriormente à submissão ao CEP, foi solicitada a autorização das chefias médica e de enfermagem da unidade para a coleta de dados.

Após isso, os dados foram coletados diretamente do prontuário do paciente e das prescrições médicas. O nome dos pacientes bem como os da equipe de enfermagem e médica foram omitidos. A coleta de dados iniciou-se após aprovação do projeto no CEP.

Durante todo o trabalho foram respeitados os aspectos éticos contemplados na Resolução 196/96 sobre diretrizes e normas que regulamentam a pesquisa envolvendo seres humanos ⁴⁰.

3.2. Tipo de estudo

Tratou-se de um estudo transversal. O estudo de delineamento transversal mostra-se especialmente apropriado para descrever o estado de fenômenos ou relações entre fenômenos em um ponto fixo. Neste tipo de estudo as medições são realizadas em uma única ocasião, sem período de acompanhamento. São úteis quando se pretende descrever variáveis e seus padrões de distribuição ⁴¹.

3.3. Local de estudo

O estudo foi realizado na Unidade de Transplante de Medula Óssea (TMO) do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, o qual realiza atendimentos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Esta unidade possui nove leitos e tem em seu quadro de pessoal a equipe de enfermagem, composta por dez enfermeiros assistenciais, 19 técnicos em enfermagem, duas enfermeiras supervisoras e uma enfermeira diretora. A equipe médica é composta por dois médicos responsáveis diretos pela unidade, um médico supervisor e por um médico docente. Além disso, a unidade conta com um psiquiatra, um dentista, uma nutricionista, uma terapeuta ocupacional e com uma equipe de fisioterapia e de assistência social que prestam serviços nesta unidade, bem como em outros locais do hospital.

No ano de 2010, foram assistidos, em média, 3,5 pacientes transplantados ao mês e 42 ao ano entre os quais 98% evoluíram com bom prognóstico. Os pacientes, em geral, permaneceram internados por aproximadamente 30 dias ⁴.

3.4. Sujeitos

Esse estudo foi composto por prontuários de pacientes e prescrições de medicamentos do dia da infusão da medula (Dia 0) de pacientes submetido a TCTH internados entre os meses de março de 2013 e março de 2014 que preencheram os seguintes critérios de inclusão: Pacientes que tiveram indicação de transplante de células – tronco alogênico e autólogo com idade igual ou superior a 18 anos no período de coleta de dados.

A amostra consecutiva foi escolhida por aceitar todos os participantes da população que atende aos critérios de inclusão ao longo de um intervalo de tempo específico ou até alcançar o tamanho de amostra determinado ⁴¹.

3.5. Coleta de dados

Após a apresentação do estudo ao CEP e a assinatura do termo de responsabilidade, os dados foram coletados dos prontuários bem como das prescrições de medicamentos dos pacientes do Dia 0 (infusão da medula) de pacientes internados entre os meses de março de 2013 a março de 2014. A coleta foi realizada na própria unidade de internação no dia da infusão das CTH.

3.5.1. Instrumentos de coleta de dados

Para obtenção e registro das informações necessárias, foi utilizado um instrumento

denominado “Caracterização do paciente: aspectos demográficos e clínicos relacionados ao TCTH” que contém os dados de identificação do paciente, tais como: as iniciais do nome do paciente, o número do registro hospitalar, o sexo, a data de internação e alta hospitalar, data de nascimento e idade em anos completos, bem como a caracterização clínica: diagnóstico médico indicativo do transplante, tipo de transplante, comorbidades, TCTH anterior, tipo de TCTH atual e anterior (se for o caso), tipo de doador-fonte de células, início e tipo de regime de condicionamento, data de infusão e “pega” da medula (Apêndice 1).

Para a coleta do perfil farmacológico, utilizou-se um instrumento que contém o nome genérico dos medicamentos com apresentação e dose prescrita, a via de administração, o horário do aprazamento e a dose diária. (Apêndice 2).

3.5.2. Organização e análise dos dados

Para traçar o perfil terapêutico dos medicamentos utilizou-se a classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) da Organização Mundial da Saúde (OMS) que classifica os fármacos em cinco níveis. No 1º nível, os medicamentos são divididos em 14 grupos principais de acordo com a estrutura anatômica e no 2º nível em subgrupos terapêuticos. Os níveis 3 e 4 correspondem aos subgrupos farmacológicos e químicos e o nível 5 à substância química ⁴². Para o presente estudo, foram utilizados os níveis 1 e 5 (Quadro 2 e 3).

Posteriormente os medicamentos foram categorizados em substratos, inibidores e indutores enzimáticos, segundo Bachmann ¹⁸. Considerou-se para a análise das IMp somente aqueles pacientes expostos concomitantemente a IMp de gravidade maior e contraindicada devido aos riscos graves que estas IMp podem proporcionar aos pacientes inclusive risco de morte.

Quadro 2: Primeiro nível da Classificação Anatomical Therapeutic Chemical – ATC

Grupos Anatômicos e Terapêuticos ⁴²
A - Aparelho digestivo e metabolismo
B - Sangue e órgãos hematopoiéticos
C - Aparelho cardiovascular
D - Medicamentos dermatológicos
G - Aparelho genito urinário e hormônios sexuais
H - Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas
J - Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico
L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
M - Sistema músculo esquelético
N - Sistema nervoso
P - Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes
R - Aparelho respiratório
S - Órgãos dos sentidos
V – Vários

Quadro 3: Exemplo da Classificação Anatomical Therapeutic Chemical – ATC nos cinco níveis.

Classificação Anatomical Therapeutic Chemical – ATC ⁴²
1º nível, grupo anatômico principal: A - Trato alimentar e metabolismo
2º nível, subgrupo terapêutico: A10 - Fármacos usados para diabete
3º nível, subgrupo farmacológico: A10B - Fármacos que reduzem glicose no sangue, exceto insulina
4º nível, subgrupo químico: A10BA – Biguanidas
5º nível, substância química: A10BA02 – Metformina

As IMp foram analisadas utilizando-se a base de dados DrugReax® System do Micromedex® 2.0 ⁴³. Esta base de dados é atualizada trimestralmente e fornece aos profissionais de saúde e pacientes informações sobre os fármacos, suas possíveis interações medicamentosas, além de protocolos científicos no tratamento de algumas doenças. Contém

informações de mais de 8000 medicamentos e relaciona suas interações com alimento, exames laboratoriais, etanol, gravidez e lactação além de ter as opções de análise das IMp simultaneamente.

De acordo com estudos realizados ⁴⁴⁻⁴⁶ ao pesquisarem a confiabilidade dos softwares utilizados como fontes de pesquisas de interações medicamentosas, classificaram o Micromedex Health Series como uma base de alta confiabilidade, sensibilidade e especificidade. Pode ser consultada por meio do portal de periódicos da “Coordenação de Apoio ao Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior” (CAPES), com acesso *on line* restrito para algumas instituições de ensino superior.

No campo de busca desta base de dados, colocam-se os nomes dos medicamentos (de marca ou genérico) de interesse do pesquisador e em seguida esses são relacionados. A partir disto, a base é capaz de fornecer o tipo, o nível de gravidade, o nível de evidência científica da IMp, o tempo de início dos efeitos, as implicações e o manejos clínicos (Quadro 4) ⁴³.

Para o registro das interações medicamentosas potenciais analisadas, foi utilizado um instrumento chamado “Ficha de análise de dados” (Apêndice 3).

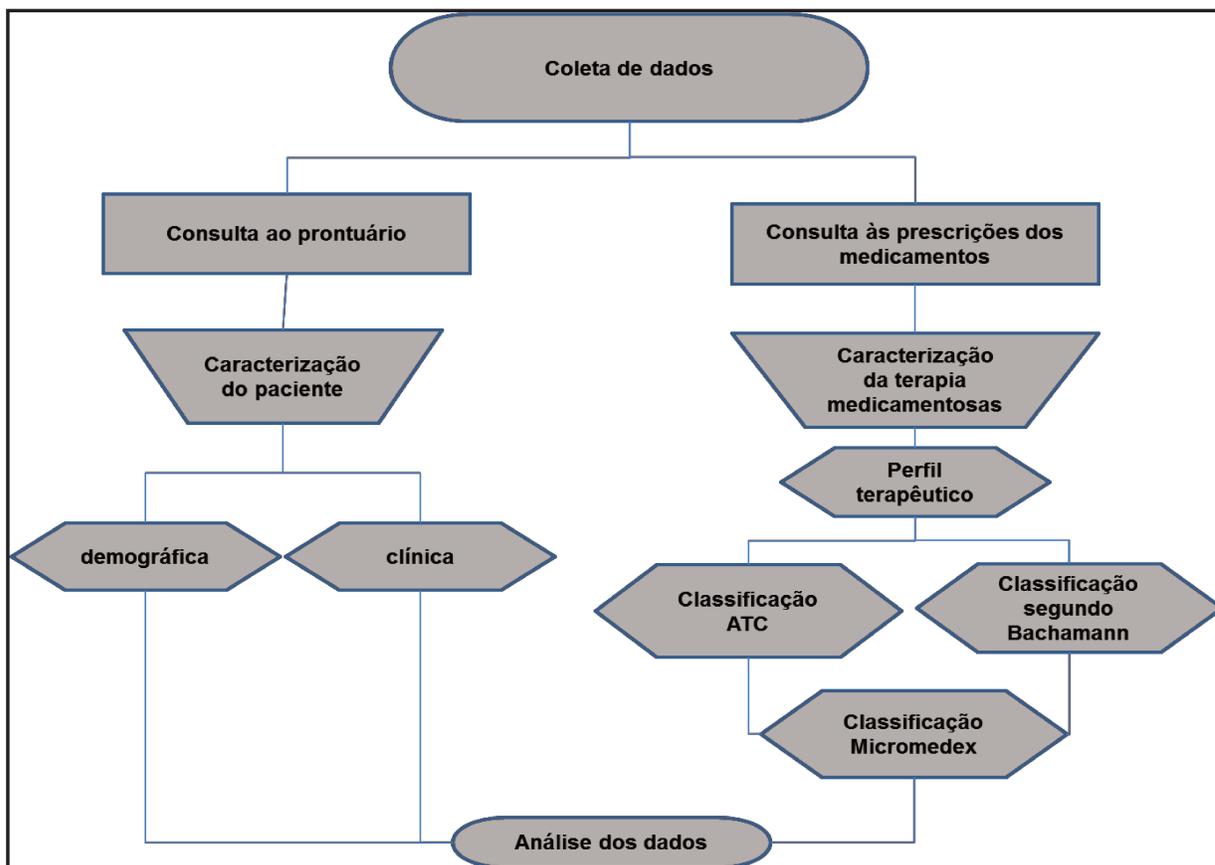
Quadro 4: Sistema de Classificação de interação medicamentosa segundo Micromedex ®.

Sistema de Classificação de interação medicamentosa ⁴³	
Classificação	Descrição
Gravidade	
Contraindicada	Os medicamentos são contra indicados para uso concomitante.
Maior	A interação pode representar perigo à vida e/ou requerer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves.
Moderada	A interação pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requerer uma alteração no tratamento.
Menor	A interação resultaria em efeitos clínicos limitados. As interações podem incluir um aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais, mas geralmente não requerem uma alteração importante no tratamento.
Desconhecida	Desconhecida.
Evidência científica	
Excelente	Estudos controlados estabeleceram de modo claro a existência da interação.
Boa	A documentação sugere com veemência a existência da interação, mas faltam estudos controlados realizados de modo adequado.
Razoável	A documentação disponível é insatisfatória, mas as considerações farmacológicas levam os clínicos a suspeitarem da existência da interação; ou a documentação é boa para um medicamento farmacologicamente similar.
Desconhecida	Desconhecida.
Tempo de início dos efeitos	
Rápido	Até 24h.
Demorado	Após 24h.

3.6 Sumário das etapas para coleta e análise dos dados

A coleta de dados foi composta de duas fases, sendo que em ambas foi utilizada fonte documental de informações. Na primeira fase consultaram-se os prontuários e as prescrições medicamentosas dos pacientes, buscando identificar o perfil terapêutico dos medicamentos utilizados e as combinações existentes entre os medicamentos. Na segunda fase, ocorreu a classificação dos medicamentos pelo ATC e a análise do perfil das IMp na base de dados DrugReax® System do Micromedex® 2.0 (Figura 1).

Figura - 1: Sumário das etapas seguidas na coleta e análise dos dados



3.7 Análise estatística

Para computar as características demográfico-clínicas, tipo de TCTH, comorbidades, número de medicamentos usados e características das IMp (gravidade, evidencia científica, tempo de início e implicação/manejo clínico), a estatística descritiva foi utilizada.

Os dados foram analisados pelo software estatístico SAS (*Statistical Analysis System*) versão 19.2⁴⁷.

RESULTADOS

Os resultados do presente estudo serão apresentados abaixo em forma de artigo científico.

4 ARTIGO CIENTÍFICO

Interações medicamentosas potenciais clinicamente significantes no transplante de células-tronco hematopoiéticas: estudo transversal

Trevisan, D.D.¹, Lima, M.H.M¹.

¹Faculdade de Enfermagem, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Introdução: Pacientes submetido a Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) são altamente vulneráveis ao risco de desenvolver interações medicamentosas potenciais (IMp). **Objetivo:** verificar a prevalência de IMp em pacientes submetido a TCTH, no dia da infusão das células-tronco hematopoiéticas e analisá-las quanto ao nível de gravidade, evidência científica, tempo de início e impacto clínico potencial. **Método:** Estudo transversal com base na avaliação das prescrições médicas do dia da infusão (Dia 0) de pacientes de TCTH. As IMp foram analisadas utilizando o sistema Drug-Reax e classificadas de acordo com os níveis de gravidade, evidência científica, tempo de início e impacto clínico potencial. **Resultados:** Quarenta pacientes submetidos a TCTH foram incluídos neste estudo; 33 (82,5%) pacientes foram expostos a pelo menos uma IMp maior e uma contraindicada concomitantes. A

totalidade dos pacientes expostos às IMp, tiveram risco aumentado de cardiotoxicidade. A maioria das IMp foi de gravidade maior (80,9%), com início de efeito não especificado (61,9%) e com documentação boa e excelente (52,4%). **Conclusão:** Pacientes de TCTH são altamente expostos às IMp clinicamente significantes. A ameaça à vida foi certa, ainda que a literatura limite-se a apontar os desfechos clínicos de apenas uma dupla de medicamentos. **Implicações para prática:** O manejo da IMp requer ações que incluem testes bioquímicos, instalação de monitores cardíacos, realização periódica de eletrocardiograma, implantação de prescrições eletrônicas com sistema de alerta para IMp e disponibilidade de bases de dados sobre IMp. É importante considerar o risco-benefício da combinação de medicamentos.

Descritores: interações de medicamentos; eventos adversos; transplante de células-tronco hematopoiéticas; transplante de medula óssea; enfermagem.

Introdução

Pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) são expostos, por tempo prolongado, a regimes terapêuticos complexos, que envolvem medicamentos de classes distintas, muitos dos quais podem interagir entre si, afetando o sucesso do procedimento, com conseqüente aumento da morbidade.¹ Pacientes de TCTH podem apresentar inúmeras características que os tornam vulneráveis a interações medicamentosas (IM), algumas relacionadas ao próprio paciente e outras à própria terapia medicamentosa.^{1,2}

O regime antineoplásico, durante a fase do condicionamento ocasiona reações adversas que podem demandar a inclusão de outros medicamentos na terapia até o dia do TCTH e no pós TCTH. A idade avançada de alguns pacientes, que apresentam importantes alterações farmacocinéticas podem trazer impactos na resposta aos medicamentos. Além disso, o mau estado nutricional, que interfere na ligação dos medicamentos às proteínas plasmáticas e a presença de comorbidades, que demanda terapia adicional, são alguns fatores que colaboram

para o risco de IM. Adicionalmente, o risco de interações pode ser aumentado pelo uso da polifarmácia, que inclui medicamentos com estreito índice terapêutico e de alta toxicidade. ¹⁻⁵

As IM ocorrem quando dois ou mais medicamentos são utilizados de modo concomitante e as ações de um medicamento (objeto, substrato) são alterados pela presença de outro (precipitante, medicamento interagente). ^{6,7} Com isso, o produto desta combinação pode tornar-se nocivo e ocasionar eventos adversos ao paciente. ⁶⁻⁹ Os medicamentos denominados potencialmente interativos tendem a precipitar IM, podendo ser classificados em objetos ou precipitantes segundo sua participação na IM. São precipitantes os medicamentos com alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, com capacidade de alterar (sendo inibidores ou indutores enzimáticos) o metabolismo de outros medicamentos e a depuração renal de medicamentos-objeto. São objetos das IM os medicamentos que apresentam curva dose-resposta inclinada, e aqueles que apresentam estreito índice terapêutico. ⁷

No contexto atual, as IM, quando não identificadas, representam um dos principais erros de medicação preveníveis, os quais podem ser associados a desfechos negativos, como falha da terapia e risco de morte. ¹⁰⁻¹²

As IM são frequentes na oncologia, sobretudo em pacientes com neoplasias hematológicas, principais candidatos a TCTH. Os medicamentos frequentemente envolvidos nas IM incluem imunossupressores como ciclosporina e micofenolato ^{13,14}, bem como, antifúngicos, como os da classe dos azólicos. ^{1-3,12}

Coorte histórica conduzida com pacientes, na fase do condicionamento e no pós-transplante, identificou que a totalidade deles apresentou pelo menos uma interação medicamentosa potencial (IMp), cujos fatores de risco para ocorrência foram polifarmácia e indivíduos submetidos a TCTH alogênico. ¹⁴

Investigação em pacientes submetidos a TCTH e tratados com antimicóticos mostrou que 86% deles foram expostos a IMp, sendo a ciclosporina o medicamento co-administrado

mais envolvido nas interações. Destes pacientes, 84% experienciaram um ou mais eventos adversos, dos quais 56% podem ter sido causados pelas IMp.¹²

Estudo transversal apontou prevalência de 71,4% de IMp em pacientes de TCTH que usaram antifúngicos na fase de condicionamento. Neste estudo, uso de polifarmácia e sexo masculino foram associados ao risco de IMp.¹ Em estudo similar realizado pelo mesmo grupo de autores apontou que a prevalência foi de 60% de IMp em pacientes de TCTH. Os medicamentos mais envolvidos nestas IMp foram ciclosporina, fenitoína e fluconazol.³

Considerando que as IMp podem interferir substancialmente no desfecho da terapia e que a investigação neste tema, ainda é incipiente, o objetivo deste estudo foi verificar a prevalência de IMp em pacientes submetido a TCTH, no dia da infusão das células-tronco hematopoiéticas, e analisá-las quanto ao nível de gravidade, evidência científica, tempo de início e impacto clínico potencial.

Materiais e métodos

Desenho e local do estudo

Trata-se de um estudo transversal, prospectivo realizado em unidade de internação para TCTH do Hospital de Clínicas, da Universidade de Campinas – Brasil. Este serviço de atenção quaternário oferece assistência pública. A unidade possui nove leitos. O serviço não conta com farmacêutico clínico e nem com sistema de prescrição eletrônica. Uma vez ao dia os médicos prescrevem medicamentos para as 24h, realizando ajustes no caso de haver necessidade. O processo de infusão das células-tronco hematopoiéticas (CTH), independente do tipo de TCTH, ocorre na própria unidade. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (nº 256.642/2013).

Seleção da amostra e coleta de dados

A amostra consecutiva foi composta por pacientes adultos (> 18 anos), submetidos a TCTH, no período de 27 de março de 2013 a 28 de março de 2014. Os dados coletados prospectivamente foram extraídos dos prontuários médicos. Para coleta de informações acerca dos medicamentos foram consultadas as prescrições médicas do dia da infusão das CTH (Dia zero). Foram coletados dados demográfico-clínicos dos pacientes (sexo, idade, tipo de TCTH, diagnóstico, comorbidades e número de medicamentos).

Neste estudo considerou-se o potencial para ocorrência das interações medicamento-medicamento, ou seja, a Interação Medicamentosa potencial (IMp). Este termo refere-se à possibilidade de um dado medicamento alterar a intensidade do efeito farmacológico de outro, usado de modo simultâneo pelo paciente.^{6,7,9} Foram consideradas somente as IMp de gravidade contraindicada e maior, denominadas clinicamente significantes, dado o impacto no perfil morbidade ou mortalidade dos pacientes. As variáveis independentes foram sexo, idade, tipo de TCTH, diagnóstico, comorbidades e número de medicamentos.

Classificação das Interações medicamentosas potenciais

As IMp foram analisadas a partir da dupla de medicamentos usados pelo paciente. Utilizou-se o sistema Drug-Reax (Thomson MicromedexTM, Greenwood Village, Co, USA) para classificação das IMp. Este sistema categoriza as IMp, de acordo com a gravidade, documentação científica e tempo de início dos efeitos, disponibilizando informações adicionais como impacto clínico potencial e manejo clínico.¹⁵

A gravidade¹⁵ é categorizada em contraindicada: medicamentos não devem ser usados concomitantemente; maior: a interação pode representar perigo à vida e/ou requerer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves; moderada: a interação pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requerer uma alteração no

tratamento; menor: resultaria em efeitos clínicos limitados e poderiam incluir um aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais, mas, geralmente, não é necessária uma alteração importante no tratamento e desconhecida: não há estudos sobre tais interações.

Para a evidência científica ¹⁵, as IMp foram categorizadas em excelente: estudos controlados estabeleceram de modo claro a existência da interação; boa: a documentação sugere com veemência a existência da interação, mas faltam estudos controlados realizados de modo adequado; razoável: documentação disponível é insatisfatória, mas as considerações farmacológicas levam os clínicos a suspeitarem da existência da interação, ou a documentação é boa para um medicamento farmacologicamente similar; desconhecida: não há evidências sobre tais interações.

Quanto ao tempo de início dos efeitos ¹⁵, as IMp foram classificadas em imediate: início até 24 horas; tardio: após 24 horas; não especificado: não foi determinado o tempo.

Análise dos dados

Os medicamentos identificados foram categorizados segundo os níveis 1 e 5 da Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification – ATC da Organização Mundial da Saúde (OMS). ¹⁶ Posteriormente foram categorizados em substratos, inibidores e indutores enzimáticos. ⁷ Considerou-se para a análise das IMp somente aqueles pacientes expostos concomitantemente a IMp de gravidade maior e contraindicada.

Utilizou-se análise descritiva para variáveis qualitativas e quantitativas, sendo realizado frequências absoluta e relativa, cálculo de média e desvio padrão. Os dados foram analisados pelo software estatístico SAS (*Statistical Analysis System*) versão 9.2.

Resultados

Perfil dos participantes

No período do estudo, um total de 40 pacientes foram submetidos a TCTH, cujas características demográfico-clínicas são apresentadas na Tabela 1. Cerca de metade dos pacientes (52,5%) possuía comorbidade. Dentre estes, 61,9% apresentou uma e 38,1%, duas comorbidades. Os diagnósticos prevalentes foram hipertensão arterial (94,4%) e dislipidemia (33,3%). Foram identificados outros como hipotireoidismo (16,7%), insuficiência renal crônica não dialítica (16,7%), insuficiência cardíaca (11,1%) e diabetes melito tipo 2 (11,1%).

A média de medicamentos usados foi de 12,6 (DP 3,3), não havendo diferença entre as médias do grupo com comorbidade 12,8 (DP 3,3) e sem comorbidade 12,6 (DP 3,2).

Tabela 1: Características demográfico-clínicas de pacientes submetidos a Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

Variáveis demográfico-clínicas	N	(%)
Sexo		
Feminino	20	50,0
Masculino	20	50,0
Idade em anos		
Média (DP)	50,7 (11,1)	—
Mediana (min-max)	49,5 (25-73)	—
Diagnóstico		
Linfomas	13	32,5
Leucemias	12	30,0
Mieloma múltiplo	11	27,5
Mielodisplasia / Mielofibrose	04	10,0
Tipo de TCTH		
Autólogo	16	40,0
Alogênico	24	60,0
Comorbidades		
Sim	21	52,5
Não	19	47,5
Número de medicamentos por paciente		
6 – 13	20	50,0
13 – 20	20	50,0

Regime terapêutico

No dia da infusão das CTH foram identificados 62 medicamentos distintos. Destes, os grupos terapêuticos prevalentes foram aqueles com ação no aparelho digestivo e metabolismo – grupo A (22,7%), no sistema cardiovascular – grupo C (19,5%), no sistema nervoso – grupo N (17,8%) e anti-infecciosos – grupo J (14,6%).

Os medicamentos mais frequentemente prescritos foram fluconazol (100%), omeprazol (97,5%), ondasetron (90%), levofloxacina (60%), hidrocortisona (55%), furosemida (50%), ciclosporina (52,5%) e ciprofloxacina (40%).

Observou-se que 17,7% dos medicamentos apresentavam características que poderiam afetar a metabolização de outros medicamentos, sendo 91,0% inibidores enzimáticos do sistema citocromo P450 e 9,0%, indutores deste mesmo sistema.

Dentre os inibidores enzimáticos que mais colaboraram para IMp, destacam-se fluconazol, omeprazol, ciprofloxacina e ondasetrona. O único indutor enzimático prescrito foi a carbamazepina.

Os substratos do sistema enzimático citocromo P450 (20,9%), que mais colaboraram para IMp incluíram amlodipina, amitriptilina, ciclosporina, sinvastatina e tramadol.

Interação Medicamentosa potencial

A prevalência de IMp clinicamente significantes foi de 82,5%, com uma média geral de IMp de 3,6 (DP 1,7) por paciente. No subgrupo com comorbidades, a média de IMp foi de 3,6 (DP 1,6) e entre os participantes sem comorbidades, foi de 3,5 (DP 1,7). Apesar de não ser objeto de análise do presente estudo, verificou-se que todos os participantes foram expostos a IMp de gravidade moderada.

A Tabela 2 mostra as IMp clinicamente significantes identificadas entre os participantes. Os medicamentos mais envolvidos nas IMp foram as fluoroquinolonas – levofloxacina e ciprofloxacina (33,4%), fluconazol (33,4%) e amitriptilina (19%). A amitriptilina foi usada por 7,5% da amostra e foi responsável por 18,2% das IMp. A totalidade dos pacientes expostos às IMp, dada a sobreposição de duplas de medicamentos que apresentavam impacto clínico semelhante, tiveram risco aumentado de cardiotoxicidade, devido o prolongamento do intervalo QT e/ou torsades de pointes). Destaca-se que destes, 54,5% foram expostos de 2 a 3 IMp e 45,5% de 4 a 9 IMp de modo concomitante que levaria a ocorrência desta adversidade.

A maioria das IMp foi de gravidade maior (80,9%), com início de efeito não especificado (61,9%) e com documentação boa e excelente (52,4%).

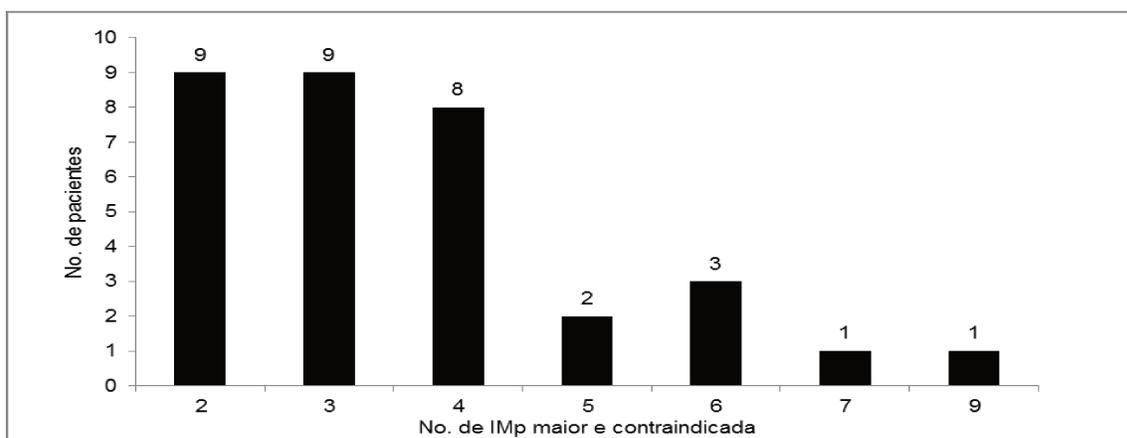
Tabela 2: Interações medicamentosas potenciais clinicamente significantes nos pacientes no dia da infusão das células-tronco hematopoiéticas (n= 21)

Interação medicamentosa potencial	Paciente n (%)	Impacto clínico	Gravidade	Evidência
Fluconazol x Ondasentron	36 (90,0)	↑ risco de cardiotoxicidade	CI	R
Fluconazol x Levofloxacina	24 (60,0)	↑ risco de cardiotoxicidade	M	B
Ciprofloxacina x Ondasentron	16 (40,0)	↑ risco de cardiotoxicidade	M	R
Ciprofloxacina x Fluconazol	15 (37,5)	↑ risco de cardiotoxicidade	M	R
Ciclosporina x Sinvastatina	5 (12,5)	↑ risco de rabdomiólise e miopatia	CI	E
Fluconazol x Sinvastatina	4 (10,0)	↑ risco de rabdomiólise e miopatia	M	B
Metoclopramida x Tramadol	3 (7,5)	↑ risco de neurotoxicidade	M	R
Amitriptilina x Fluconazol	3 (7,5)	↑ risco de cardiotoxicidade	M	B
Amitriptilina x Ondasentron	2 (5,0)	↑ risco de cardiotoxicidade	M	R
Amilodipina x Sinvastatina	2 (5,0)	↑ risco de rabdomiólise e miopatia	M	B
Amitriptilina x Metoclopramida	1 (2,5)	↑ risco de neurotoxicidade	CI	R
Clonazepam x Codeína	1 (2,5)	↑ risco de neurotoxicidade	M	B
Clonazepam x Morfina	1 (2,5)	↑ risco de neurotoxicidade	M	B
Insulina x Levofloxacina	1 (2,5)	↑ risco de alterações glicêmicas	M	E
Haloperidol x Metoclopramida	1 (2,5)	↑ risco de neurotoxicidade	CI	R
Fluconazol x Haloperidol	1 (2,5)	↑ risco de cardiotoxicidade	M	R
Haloperidol x Levofloxacina	1 (2,5)	↑ risco de cardiotoxicidade	M	R
Amitriptilina x Levofloxacina	1 (2,5)	↑ risco de cardiotoxicidade	M	R
Óxido de magnésio x micofenolato	1 (2,5)	↓ ação do micofenolato	M	E
Carbamazepina x Fluconazol	1 (2,5)	↑ risco de neurotoxicidade	M	B
Levofloxacina x Metformina	1 (2,5)	↑ risco de alterações glicêmicas	M	E

↑ = aumento; ↓ = diminuição; CI = contraindicada; M = maior; R = razoável; B = boa; E = excelente.

A Figura 1 ilustra a distribuição de pacientes expostos as 121 IMp. A maioria da amostra (66,7%) foi exposta de 3 a 6 IMp, de modo concomitante.

Figura 1: Distribuição dos pacientes segundo as Interações medicamentosas potenciais.



Discussão

O presente estudo mostra a alta prevalência de IMp em pacientes submetidos a TCTH, no dia da infusão das CTH, hospitalizados em um serviço público brasileiro especializado em TCTH. O principal desfecho potencial foi, teoricamente, o risco de cardiotoxicidade, decorrente, especialmente do uso de inibidores enzimáticos e substratos, muitos dos quais integrantes de protocolos clínicos.

Apesar do cálculo de prevalência ter sido realizado somente com IMp clinicamente significantes (maior e contraindicada), a prevalência de 82,5% foi mais alta que outras investigações conduzidas na fase do condicionamento do TCTH ^{1,2} e em outro estudo realizado nas fases pré-TCTH e pós-TCTH ¹⁴.

Na coorte histórica realizada com adolescentes e adultos, evidenciou que 100% da amostra experienciou, pelo menos, uma IMp e 81,8% das IMp foram de gravidade moderada. ¹⁴

Apesar da proximidade percentual de pacientes expostos a IMp, pode-se inferir que os pacientes da coorte tiveram mais oportunidades de exposição as IMp, devido ao maior tempo de seguimento (fase pré-TCTH e pós-TCTH), número e variedade de medicamentos usados nestas fases da terapia.

Estudo transversal apontou que 60% da amostra foi exposta a, pelo menos, uma IMp, independente da gravidade e 25,7% a, pelo menos, uma IMp de gravidade maior.² Na análise das IMp de antifúngicos, os autores identificaram prevalência de 71,4%.¹ Possíveis explicações para a diferença na prevalência, sobretudo para os estudos com o mesmo delineamento epidemiológico, são o fato de que nesta amostra, a média de idade dos pacientes foi maior (50,7 anos), mais da metade dos pacientes (52,5%) apresentou uma ou duas comorbidades, e a polifarmácia foi mais complexa com média de 12,6 medicamentos em relação à investigação conduzida na fase pré-TCTH com média de 7,9 medicamentos.³

A presença de doenças crônicas como hipertensão, insuficiência cardíaca e renal, diabetes e hipotireoidismo demandaram o uso de medicamentos, que normalmente não integram o regime terapêutico do TCTH, trazendo um panorama de IMp diferente daqueles frequentemente relatados na literatura. Dentre as 21 duplas de medicamentos, que incluíram sinvastatina, metformina, insulina, amilodipina e amitriptilina, mais da metade (57,1%) não são esperadas neste grupo de pacientes.

De modo geral, as IMp identificadas, envolveram prioritariamente dois mecanismos, os quais podem: afetar a condução elétrica cardíaca produzindo efeito aditivo com prolongamento do intervalo QT (risco de cardiotoxicidade) e aumentar o risco de miopatia ou rabdomiólise, achados que são corroborados por outros autores.^{1,3,14} Em consonância com investigações prévias, o antifúngico fluconazol e os antibióticos da classe fluoroquinolonas foram os mais envolvidos na IMp.^{1,3,12,14}

O fluconazol inibe fortemente algumas isoenzimas do sistema enzimático citocromo P450 (CYP450), como CYP2C9 e CYP2C19 e, em menor grau CYP1A2 e CYP3A4, podendo inibir a biotransformação de medicamentos como fluoroquinolonas e sinvastatina, identificados na amostra.^{7,17}

As combinações entre fluconazol x fluoroquinolonas (levofloxacina e ciprofloxacina), podem resultar em aumento do risco para prolongamento do intervalo QT e ocorrência de *torsades de pointes*. Este achado foi evidenciado também, nas fases pré-TCTH e pós-TCTH.^{3,14} Apesar de estas IMp representar perigo à vida do paciente, o uso simultâneo destes agentes é parte de protocolos usados em onco-hematologia. *Guidelines* clínicos recomendam o uso das fluoroquinolonas no TCTH para a prevenção de neutropenia febril e infecções causadas por bacilo Gram-negativo.^{18,19}

A interação fluconazol x sinvastatina pode produzir toxicidade significativa. Apesar de a rabdomiólise ser rara, porém potencialmente grave, para estatinas CYP3A4 dependentes, tal como a sinvastatina, o risco de rabdomiólise aumenta de modo expressivo, sobretudo no caso da administração com fluconazol²⁰⁻²² ou presença de outra IMp que possa ocasionar o mesmo desfecho. Neste estudo, os pacientes que usaram sinvastatina foram duplamente expostos ao risco destas adversidades, uma vez que se identificou, também, a IMp ciclosporina x sinvastatina.

Na vigência da necessidade de uso de estatinas em pacientes de TCTH que utilizam fluconazol, é prudente usar pravastatina ou rosivastatina, estatinas que utilizam via metabólica não dependente da CYP3A4.²⁰

No caso da combinação ciclosporina x sinvastatina, ambos os medicamentos são metabolizados no fígado e são substratos para a mesma isoenzima do CYP450 - CYP3A4. A coadministração destes medicamentos resulta em um aumento dos níveis sanguíneos de estatina, o que implica em maior risco de alterações musculares. Níveis sanguíneos elevados

de estatina podem inibir os canais de cloro em miócitos, levando a injúria da musculatura e resultando em rabdomiólise.²³ Este evento adverso apresenta grande importância, tendo em vista que 60% dos casos de rabdomiólise relacionados às estatinas decorrem de interações^{24,25} Deste modo, há que se monitorar os níveis de creatinoquinase (CK).¹⁵

A IMp fluconazol x ondansetron ocorreu na maioria dos pacientes (90,0%), achado que foi compartilhado por outros autores, que analisaram as interações nas fases pré-TCTH e pós-TCTH¹⁴. A combinação desses agentes é teoricamente contraindicada devido aos seus efeitos aditivos sobre o prolongamento do intervalo QT.¹⁵

Nos serviços de TCTH, os antagonistas do receptor 5-HT₃ são considerados "padrão ouro" para a terapia antiemética, especialmente para pacientes submetidos à quimioterapia antineoplásica realizada pela amostra na fase do condicionamento. O ondansetron, particularmente, é metabolizados pela isoenzima CYP 3A4 (fortemente) e isoenzimas CYP1A2, CYP2C8/9, CYP2D6 e CYP2E1 (fracamente)²⁶⁻²⁸, o qual sofre inibição do fluconazol.⁷ O granisetron representa uma alternativa terapêutica, que não inibe as isoenzimas CYP450.²⁹

No TCTH, os antifúngicos azólicos são fundamentais. São agentes de primeira linha para o tratamento de aspergilose invasiva^{30,31}, responsável por alta mortalidade³² e para prevenção de infecções por *Candida* em pacientes neutropênicos.³³ A dificuldade de reconhecer as IMp que envolvem esta classe terapêutica, por parte dos profissionais envolvidos na assistência, pode ocasionar consequências deletérias para o paciente.³⁴

A despeito da baixa frequência, as IMp contraindicada, merecem cautela. O antidepressivo tricíclico amitriptilina, usado por menos de 10% da amostra, foi envolvido em 60,0% destas interações e incluíram combinação com fluconazol e ondansetron. Em ambas as IMp, a literatura relata o aumento do risco de cardiotoxicidade.^{2,6,7,15}

A inibição das isoenzimas CYP2C8/9, CYP2C19 e CYP3A4 pelo fluconazol pode acarretar aumento dos níveis de amitriptilina³⁵ e causar consequências graves ou até mesmo

fatais aos pacientes como prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes* e parada cardíaca.¹⁵ A inibição da CYP2D6 pelo ondansetron, também, apresenta relevância. A biotransformação da amitriptilina (substrato da isoenzima) é dependente desta isoenzima.^{7,36} Assim, os prescritores devem considerar o ajuste posológico para a coadministração destes agentes.³⁷

Ainda que sejam incontestáveis os desfechos negativos das IMp identificadas na amostra, especialmente aquelas que sofrem a ação de inibidores, há que se considerar que atividade enzimática é influenciada por características individuais como sexo, idade, comorbidades e coadministração de medicamentos, as quais afetam a extensão da metabolização.³⁸ Adicionalmente, a taxa e extensão do metabolismo são dependentes da expressão de isoenzimas, que podem ser influenciada pelo polimorfismo genético. Estima-se que a genética possa explicar de 20-95% da variabilidade em respostas terapêuticas e tóxicas, incluindo IMp.³⁹ Deste modo, um paciente pode vivenciar uma IM e outro não. Portanto, na avaliação de uma determinada IM é importante observar o relativo potencial inibitório do medicamento para a particular enzima⁴⁰.

Na clínica, o manejo da IMp requer ações que incluem testes bioquímicos (dosagem de medicamentos com estreito índice terapêutico, de enzimas como CK e de eletrólitos), instalação de monitores cardíacos e realização periódica de eletrocardiograma, participação multiprofissional com enfermeiro, médico e farmacêutico clínico na unidade de TCTH, implantação de prescrições eletrônicas com sistema de alerta para IMp e disponibilidade de bases de dados sobre IMp, que possam permitir o rastreamento de IM em tempo real. Além disso, é importante considerar o risco-benefício da combinação de medicamentos. O uso de sistemas de alerta para categorização de IM por gravidade, em alguns cenários assistenciais, melhorou a aceitação das recomendações clínicas, a fim de que determinados medicamentos não sejam prescritos de modo simultâneo.⁴¹

Pouco mais da metade (52,4%) das evidências científicas que fundamentaram as IMp foram excelentes ou boas, ou seja, documentação baseada em estudos que estabeleceram claramente ou sugeriram com veemência a existência da interação. No que se refere ao tempo de início, observou-se neste estudo que foi predominantemente não especificado (61,9%), um motivo adicional para que o paciente seja monitorado durante todas as fases do TCTH. Os mecanismos farmacológicos que envolvem as interações podem ser rápidos ou tardios. Assim, a IM pode levar de dias a semanas, de modo que, os efeitos clínicos potenciais podem permanecer ocultos no dia da infusão das CTH, mas estão sujeitos a aparecer no período pós-TCTH ampliando o potencial de toxicidade das IM, principalmente nos casos da prescrição de inibidores enzimáticos.

Trata-se do primeiro estudo que analisou as IMp de gravidade maior e contraindicada, que ocorrem no dia da infusão das CTH. Os achados contribuem para a elucidação das IMp clinicamente significantes, fornecendo dados que podem ajudar no desenvolvimento de sistemas de alerta nas unidades de TCTH e de *guidelines*, que incluam monitoramento destas IMp. No âmbito da onco-hematologia, dada à gravidade da condição clínica do paciente, o risco anunciado de toxicidade decorrente do uso de medicamentos e as inúmeras possibilidades de interações entre os medicamentos, a equipe de profissionais, muitas vezes, não está completamente familiarizada com as IM que podem oferecer perigo à vida do paciente. Adicionalmente, as IMp foram analisadas na perspectiva do impacto clínico, apontando as possíveis alterações orgânicas do paciente, a fim de que os profissionais possam direcionar suas ações assistenciais, no que tange a prevenção ou monitoramento das adversidades.

As limitações devem ser apontadas, a fim de que futuras investigações possam saná-las. A amostra foi consecutiva e limitada a 40 participantes. Porém, os achados relativos ao regime terapêutico foram muito semelhantes a outros centros em diferentes países. Avaliou-se o potencial para ocorrência de interações clinicamente significantes, mas não o impacto clínico

real. A ausência de dados bioquímicos como enzimas e dosagem sérica de medicamentos e tempo de exposição aos medicamentos poderia ter incrementado a análise das IMp.

Conclusão

No âmbito da onco-hematologia, apesar das inúmeras evidências disponíveis, os achados do presente estudo confirmam que, no dia da infusão das CTH, os pacientes de TCTH são altamente expostos as IMp clinicamente significantes, sobretudo quando apresentam comorbidades crônicas. A maioria da amostra foi exposta a presença de duas ou mais IMp que, teoricamente, apresentaram o risco de cardiotoxicidade. Este fato pode levar a crer que, nesta amostra, a ameaça à vida foi certa, ainda que a literatura limite-se a apontar os desfechos clínicos de apenas uma dupla de medicamentos.

Referências

1. Guastaldi RBF, Secoli SR. Drug interactions of anti-microbial agents used in hematopoietic stem cell transplantation. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2011; 19 (4): 960-7.
2. Glotzbecker B, Duncan C, Alyea E, Campbell B, Soiffer R. Important Drug Interactions in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: What Every Physician Should Know. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18: 989-1006.
3. Guastaldi RBF, Reis AMM, Figueras A, Secoli SR. Prevalence of potential drug–drug interactions in bone marrow transplant patients. *Int J Clin Pharm*. 2011; 33: 1002–9.
4. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential Drug Interactions and Duplicate Prescriptions Among Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99: 592–600.

5. Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol.* 2004; 5:489–96.
6. Tatro DS. Drug interactions facts. Saint Louis, MO: Facts and Comparisons; 2002.
7. Bachmann KA. Drug interactions handbook. Hudson, OH: Lexi; 2003.
8. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007; 41(4):674-80.
9. van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, et al. Prevalence of potential drug–drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *British Journal of Cancer.* 2013; 108: 1071–8.
10. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther.* 2008; 33: 141-51.
11. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med.* 2001; 250: 327-41.
12. Egger SS, Meier S, Leu C, et al. Drug interactions and adverse events associated with antimycotic drugs used for invasive aspergillosis in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation.* 2010; 45: 1197–1203.
13. Jaklič A, Collins CJ, Mrhar A, et al. High prevalence of potential drug interactions affecting mycophenolic acid pharmacokinetics in nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplant recipients. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2013; 51: 711-7.
14. Gholaminezhad S, Hadjibabaie M, Gholami K, et al. Pattern and associated factors of potential drug-drug interactions in both pre- and early post-hematopoietic stem cell transplantation stages at a referral center in the Middle East. *Ann Hematol.* 2014; Jun 7. [Epub ahead of print].

15. Micromedex Healthcare Series [internet database]. Greenwood Village (CO): Thomson Reuters (Healthcare) Inc., 2014. Available from URL: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. [Accessed 2014 Jan 5].
16. World Health Organization. Anatomical therapeutic chemical (ATC) classification index with defined daily doses (DDDs); Geneva, 2013 [internet]. Available from URL: <http://www.whooc.no/atcddd/index>. [Accessed 2013 Nov 16].
17. Nivoix Y, Ubeaud-Sequier G, Engel P, Leve[^]que D, Herbrecht R. Drug-drug interactions of triazole antifungal agents in multimorbid patients and implications for patient care. *Curr Drug Metab.* 2009; 10: 395–409.
18. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2011; 24(6): 545-53.
19. Lopes LA, Veroneze I, Burgardt CI, Niebel Stier CJ. Prophylaxis with levofloxacin: impact on bacterial susceptibility and epidemiology in a hematopoietic stem cell transplant unit . *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014; 36(1): 35-42.
20. Neuvonen PJ, Kantola T, Kivistö KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 63 (3): 332-41.
21. Hazin R, Abuzetun JY, Suker M, Porter J. Rhabdomyolysis induced by simvastatin-fluconazole combination *J. Natl. Med. Assoc.* 2008;100 (4): 444-6.
22. Shaukat A, Benekli M, Vladutiu GD, Slack JL, Wetzler M, Baer MR. Simvastatin-fluconazole causing rhabdomyolysis. *Ann. Pharmacother.* 2003;37(7-8):1032-5.
23. Jamal SM, Eisenberg MJ, Christopoulos S. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am Heart J.* 2004; 147: 956–965.

24. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114(25):2788-97.
25. Chatzizisis YS, Koskinas KC, Misirli G, Vaklavas C, Hatzitolios A, Giannoglou GD. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment. *Drug Saf*. 2010;33(3):171-87.
26. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. An ASCO special article. *J Clin Oncol* 1999;17:2971–94.
27. MASCC. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol*. 1998;9:811–9.
28. Koeller JM, Apro MS, Gralla RJ, et al. Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. *Support Care Cancer*. 2002;10:519–22.
29. Roche laboratories. Kytril prescribing information. Roche [on line]. 2005. Available from URL: [http:// www.rocheusa.com/products/kytril/pi_tablets.pdf](http://www.rocheusa.com/products/kytril/pi_tablets.pdf). [Accessed 2014 Jun 15].
30. Fluckiger U, Marchetti O, Bille J, et al. Treatment options of invasive fungal infections in adults. *Swiss Med Wkly*. 2006; 136: 447–63.
31. Ruping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Drugs*. 2008; 68: 1941–62.
32. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18: 44–69.
33. McCoy D, Depestel DD, Carver PL. Primary antifungal prophylaxis in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: current therapeutic concepts. *Pharmacotherapy*. 2009; 29:1306–25.

34. Gubbins PO, Heldenbrand S. Clinically relevant drug interactions of current antifungal agents. *Mycoses*. 2009; 53: 95-113.
35. Robinson RF, Nahata MC, Olshefski RS. Syncope associated with concurrent amitriptyline and fluconazole therapy. *Ann Pharmacother*. 2000; 34:1406–9.
36. Blower PR. 5-HT₃-receptor antagonists and the cytochrome P450 system: clinical implications. *Cancer J*. 2002; 8: 405–14.
37. de Bruijn KM. Tropisetron. A review of the clinical experience. *Drugs*. 1992; 43 (Suppl 3):11–22.
38. Scripture CD, Sparreboom A, Figg WD. Modulation of cytochrome P450 activity: implications for cancer therapy. *Lancet Oncol*. 2005; 6(10): 780-9.
39. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003; 348(6):538-49.
40. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6 (7): 546-58.
41. Paterno MD, Maviglia SM, Gorman PN, et al. Tiering drug-drug interaction alerts by severity increases compliance rates. *J Am Med Inform Assoc*. 2009;16(1): 40-6.

CONCLUSÃO

5 CONCLUSÃO

- Pacientes submetido a TCTH no dia da infusão das CTH apresentaram alto risco de IMp;
- Quase um sexto dos medicamentos (17,7%) apresentou características capazes de afetar a metabolização de outros medicamentos como inibidores ou indutores enzimáticos de enzimas do citocromo P450;
- Um total de 82,5% dos pacientes apresentaram pelo menos uma IMp contraindicada e maior;
- A maioria das IMp foi de gravidade maior (80,9%), com início de efeito não especificado (61,9%) e com documentação boa e excelente (52,4%);
- Dentre as vinte e uma duplas de IMp encontradas neste estudo, mais da metade (57,1%) não eram esperadas neste grupo de pacientes;
- A maioria da amostra (66,7%) foi exposta de 3 a 6 IMp de modo concomitante.
- Houve sobreposição de duplas de medicamentos que apresentaram impacto clínicos semelhante;
- A totalidade dos pacientes expostos às IMp tiveram risco aumentado de cardiotoxicidade, devido o prolongamento do intervalo QT e/ou torsades de pointes);

- O fluconazol foi um dos medicamentos que mais colaborou para o risco de IMP;
- É preciso realizar a monitorização do paciente, avaliar sinais e sintomas, modificar a terapia medicamentosa, orientar os profissionais que assistem o paciente sobre os benefícios e riscos da terapia medicamentosa é de fundamental valor.
- É necessária abordagem multiprofissional com a participação de enfermeiros, farmacêuticos clínicos e médicos para aperfeiçoar a assistência ao paciente tornando-a mais segura.

REFERÊNCIAS

6 REFERÊNCIAS

1. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med 1957; 257: 491-6.
2. Apellbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. N. England J Med. 2007; 357 (15): 1472-5.
3. Ferreira E, Dulley FD, Morsoletto F, Zanis Neto J, Pasquini R. Bone Marrow Transplantation in Brazil. Human Immunology. 1985; 14: 324-32.
4. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes; 2012. Ano XVIII, n.4. p 13. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2012/rbt2012-parciall.pdf>. Acesso em: 18 de fevereiro de 2013.
5. Thomas ED, Blume KG, Forman SJ. Hematopoietic cell transplantation. Oxford: Blackwell Science; 2000.
6. Wingard JR, Vogelsang GB, Deeg HJ. Stem cell transplantation: supportive care and long-term complications. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2002; 56 (2):456-65.

7. Azevedo W, Ribeiro MCC. Fontes de células-tronco hematopoéticas para transplantes. *Medicina*, Ribeirão Preto. 2000; 33(1): 381-89.
8. Oudshoorn M, Van Leeuwen A, Zanden HG, Van Rood JJ. Bone Marrow Donors Worldwide: a successful exercise in international cooperation. *Bone Marrow Transplant*. 1994; 14(1):3-8.
9. Leger CS, Nevill TJ. Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician. *CMAJ*. 2004, 170 (10): 1569-70.
10. Castro Jr CG, Gregianin LJ, Brunetto AL. Bone marrow transplantation and cord blood transplantation in children. *J Pediatr (Rio J)* 2001; 77 (5): 345-60.
11. Machado LN. Papel do enfermeiro nas diferentes fases do TMO. In: *Transplante de Medula Óssea: abordagem multidisciplinar*. 1º ed. Lemar, São Paulo; 2009: p.57-68.
12. Barros JC. Transplante de células hematopoiéticas. In: Guimarães JRQ, organizador. *Manual de oncologia*. 2ª ed. São Paulo: BBS; 2006. p. 219-35.
13. Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas/Unicamp. *Manual de procedimentos operacionais em Transplante de células tronco hematopoiéticas*; 2010.
14. O'Brien SN, Blijlevens NMA, Mahfouz TH, Anaissie EJ. Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *Hematology (Am Soc Hematol. Educ Prog)* 2003: 438-72.
15. Leather HL. Drug interactions in the hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipient: what every trasplanter needs to know. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 33: 137-52.
16. Rang HP et al. *Rang & Dale Farmacologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
17. Tatro DS. *Drug interections facts*. San Carlos, Califórnia: Facts and Comparisons; 2005.
18. Bachmann KA. *Drug interactions Handbook*. Hudson, Ohio: Lexi-Comp; 2003.

19. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T (2001) Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med* 250: 327–341.
20. van Leeuwen R W F, Brundel D H S, Neef C, van Gelder T, Mathijssen R H J, Burger DM, Jansman F G A. Prevalence of potential drug–drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *British Journal of Cancer* (2013) 108, 1071–8.
21. Guastaldi RBF et.al. Prevalence of potential drug–drug interactions in bone marrow transplant patients. *Int. J. Clin. Pharm* 2011; 33:1002–9.
22. Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005;56(3):286-90.
23. Tavakoli-Ardakani M, Kazemian K, Salamzadeh J, Mehdizadeh M. Potential of Drug Interactions among Hospitalized Cancer Patients in a Developing Country. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research.* 2013, 12 (supplement): 175-182
24. Girre V, Arkoub H, Put MTE, Vantelon C, Blanchard F, Droz JP, Mignot L. Potential drug interactions in elderly cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 78 (2011) 220–6.
25. Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1249–57
26. Hadjibabaie M, Badri S, Ataei S, Moslehi AH, Karimzadeh I, Ghavamzadeh A. Potential drug–drug interactions at a referral hematology–oncology ward in Iran: a cross-sectional study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 71:1619–1627.
27. Lima REF, Cassiani SH. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev. Latino- Am. Enfermagem.* 2009;17(2):222-7.

28. Doubova SV, Reyes-Morales H, Torres-Arreola Ldel P, Suarez-Ortega M. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Serv Res*; 2007. 7: 147.
29. Secoli SR, Figueras A, Lebrao ML, de Lima FD, Santos JL. Risk of potential drug-drug interactions among Brazilian elderly: a population-based, cross-sectional study. *Drugs Aging*; 2010. 27: 759–70.
30. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, et al. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther*; 2009. 34: 377–86.
31. Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Rev Esc Enf USP*, 2001;35(1): 28-34.
32. Grahame-Smith DG, Aronson JK. Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
33. Fonseca RB, Secoli SR. Medicamentos utilizados em transplante de medula óssea: um estudo sobre combinações dos antimicrobianos potencialmente interativos. *Rev Esc Enferm USP* 2008; 42(4): 706-14.
34. Duncan N, Craddock C. Optimizing the use of cyclosporine in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 38:169-74.
35. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressant Drugs in Clinical Practice. *Clinical Therapeutics* 2002; 24(3):330-50.
36. Garcia SC, Lopes LS, Schott KL, Beck ST, Pomblum VJ. Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. *J Bras Patol Med Lab* 2004; 40(6): 393-401.

37. Yee GC. Clinic Pharmacology of cyclosporine. *Int J Rad Appl Instrum B*.1990;17(7):729-32.
38. Egger SS, et al. Drug interactions and adverse events associated with antimycotic drugs used for invasive aspergillosis in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 1-7.
39. Guastaldi RBF, Secoli SR. Interações medicamentosas de antimicrobianos utilizados em transplante de células – tronco hematopoiéticas. *Rev Latino-Am. Enfermagem* 2011; 19 (4): 960-7.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério de Saúde. Sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*; 1996. 12p
41. Polit DF, Beck CT. *Fundamentos de Pesquisa em Enfermagem:avaliação de evidências para a prática da enfermagem*. 7ª Ed. Porto Alegre, 2011: 249-85.
42. WHO, Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012*. Oslo; 2011. 288p.
43. Micromedex®. *Healthcare Series [on line]: Interactions*. 1974-2014. Disponível em: www.periodicos.capes.gov.br. Acesso em 18.agosto.2012.
44. Barrons R. Evaluation of personal digital assistance software for drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm*. 2004;61:380-5.13.
45. Vonbach P, Dubied A, Krahenbuhl S, Beer JH. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci*. 2008;30:367-74.

46. Clauson KA, Marsh WA, Polen HH, Seamon MJ, Ortiz B. Clinical decision support tools: analysis of online drug information databases. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2007; 7(7): 1-7.
47. SAS/STAT® User's Guide, Version 9.2, Cary, NC, USA: SAS Institute Inc., 2008.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

Caracterização do paciente: aspectos demográficos e clínicos relacionados ao TCTH	
Iniciais do paciente:	Nº Registro hospitalar:
Sexo: (0) masculino (1) feminino	Idade: _____ anos
Co-morbidades: (0) DM (1) HA	Data de internação: ___/___/___
TCTH Anterior: (0) não (1) sim Observações:	Outras co-morbidades (especificar):
Tipo de TCTH atual: (0) autólogo (1) alogênico () outro:	Tipo de TCTH Anterior: (0) autólogo (1) alogênico (2) outro: Data TCTH anterior: ___/___/___
Tipo de doador: () doador aparentado () doador não aparentado () completamente compatível () parcialmente compatível Obs:	Fonte de células: (0) medula óssea (1) CTH sangue periférico (2) outro – especificar:
Infusão das CTH (Dia 0): ___/___/___	Início do condicionamento (Dia -): ___/___/___
“Pega” do enxerto (Dia+): ___/___/___	Tipo de condicionamento: (0) não mieloablativo (1) mieloablativo Obs:
	Data da alta hospitalar: ___/___/___
	Desfecho do paciente: () sobrevivente () óbito

APÊNDICE 2

Caracterização do Perfil farmacológico			
Data: / / Dia de coleta: Dia 0			
Medicamentos (apresentação e dose prescrita)	Via	Aprazamento	Dose diária
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			
11.			
12.			
13.			
14.			
15.			
16.			
17.			
18.			
19.			
20.			
Número total de medicamentos nas 24h:			

Legenda – SNE = via nasoentérica; SNG = via nasogástrica VO = via oral; IM = intramuscular; IV = intravenosa; SC = subcutânea; OFT = oftálmica; VI = inalatória; VT = via tópica; VN = via nasal; SL = sublingual; VR = via retal; ACM = a critério médico; SN = se necessário.

APÊNDICE 3

Ficha de análise de dados					
Combinação de medicamentos	Número de vezes	Gravidade 0 (CI), 1 (MA), 2 (MO), 3 (ME), 4 (DESC)	Evidência científica 0 (EXC), 1 (BOA), 2 (RAZ), 3 (DESC)	Implicações clínicas potenciais (descrever)	Tempo de início dos efeitos 0 (Até 24h), 1 (Após 24h)

Legenda: CI (contra-indicada); MA (maior); MO (moderada); ME (menor); DESC (desconhecida); EXC (excelente); BOA (boa); RAZ (razoável). De acordo base de dados Micromedex ®.

ANEXOS

ANEXO 1

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eventos adversos relacionados a medicamentos e a associação com carga de trabalho de enfermagem em unidade de transplante de medula óssea

Pesquisador: Sílvia Regina Secoli

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 12328713.8.0000.5392

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - EEUSP

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 256.642

Data da Relatoria: 23/04/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma coorte de pacientes adultos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiética (TCTH), no Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas, no ano de 2013. O principal foco de investigação serão os eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) e a carga de trabalho de enfermagem demandada.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar o impacto dos eventos adversos relacionados a medicamentos na segurança do paciente submetido ao TCTH e na carga de trabalho de enfermagem em Unidade de Transplante de Medula Óssea.

Objetivo Secundário: Identificar a incidência de EAM, segundo o uso da Escala do CTCAE e do IHI; Classificar os EAM segundo CTCAE e IHI; Determinar a incidência de interações medicamentosas (IM) potenciais em pacientes submetidos ao TCTH nas diferentes fases do tratamento, condicionamento, pós-transplante e alta. Analisar as IM potenciais quanto aos seguintes aspectos: tipo de interações, nível de gravidade, evidências científicas e implicações clínicas potenciais; Verificar associação da gravidade das IM potenciais entre grupos de pacientes submetidos ao TCTH autólogos e alogênicos. Identificar a carga de trabalho de enfermagem demandada pelos pacientes submetidos ao TCTH; Comparar as incidências e gravidade dos EAM quanto à fase do tratamento: condicionamento, dia da infusão das células tronco e no período pós-infusão da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIENCIAS
MEDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



medula; Verificar associação entre a carga de trabalho de enfermagem e a ocorrência de eventos adversos relacionados a medicamentos (Nursing Activities Score ζ NAS) Avaliar a influência da gravidade dos eventos adversos relacionado a medicamento no tempo de hospitalização do paciente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não haverá riscos aos pacientes, pois serão analisados dados registrados em prontuários.

Benefícios: Espera-se que os achados possam apontar os principais EAMs em pacientes submetidos a TCTH para proposição de medidas de monitoramento e prevenção, especialmente aqueles que trazem risco de morte aos pacientes e podem ocorrer devido a sobrecarga de trabalho da enfermagem

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É uma proposta de co-participação entre Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP) e a Unicamp. Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, que será realizado em uma Unidade de transplante de medula óssea de pacientes adultos do Hospital de Clínicas da Unicamp. A coleta de dados será feita, por meio da consulta aos prontuários dos pacientes, utilizando-se diferentes instrumentos (Ficha de coleta de dados do prontuário; Ficha de acompanhamento do EAM baseada no Common Toxicity Criteria -CTC; Ficha para avaliação de eventos adversos segundo IHI; Formulário para avaliação da carga de trabalho- NAS). A coleta de dados será executada por uma equipe de coletadores, previamente capacitados, os quais farão análise diária dos prontuários. Farão parte da amostra todos os prontuários de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos internados na unidade de transplante de medula óssea, no período de um ano (2013). Todos serão acompanhados até a saída da unidade (alta ou óbito). Pesquisa financiada pelo CNPq- Edital Universal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Este estudo possui um parecer substanciado aprovado pelo CEP da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP) e Folha de rosto com a assinatura da diretora da instituição. Como os prontuários serão levantados no HC da Unicamp, consta uma carta de autorização do responsável pelo setor de transplante do HC, assim como do superintendente do mesmo hospital.

TCLE: não há. Solicita dispensa do TCLE visto que os dados serão coletados a partir de prontuários de pacientes. No projeto consta um TERMO DE RESPONSABILIDADE da pesquisadora que se compromete a manter o sigilo das informações obtidas e usá-las somente no desenvolvimento do estudo.

Projeto e Cronograma adequados.

Recomendações:

Nada a declarar

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Proposta adequada.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

CAMPINAS, 26 de Abril de 2013

Assinador por:
Fátima Aparecida Bottcher Luiz
(Coordenador)

ANEXO 2

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - EEUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eventos adversos relacionados a medicamentos e a associação com carga de trabalho de enfermagem em unidade de transplante de medula óssea

Pesquisador: Silvia Regina Secoli

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 12328713.8.0000.5392

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - EEUSP

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 222.565

Data da Relatoria: 19/03/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma coorte de pacientes adultos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiética (TCTH), no Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas, no ano de 2013. O principal foco de investigação serão os eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) e a carga de trabalho de enfermagem demandada. Na avaliação dos EAM serão usados 2 ferramentas: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) do National Cancer Institute e os Critérios de Avaliação de Eventos Adversos do Institute for Healthcare Improvement (IHI). Para medir a carga de trabalho de enfermagem será utilizado o Nursing Activity Score (NAS). Utilizar-se-ão os pacotes estatísticos SPSS nas análises binomiais e STATA para a regressão logística. O nível de significância será de 5%. O projeto em questão será constituído por 5 sub-projetos: I) EAM em pacientes submetidos a TCTH e fatores associados; II) Interações medicamentosas (IM) potenciais em pacientes submetidos a TCTH; III) Associação entre EAM em pacientes submetidos a TCTH e carga de trabalho de enfermagem; IV) Incidência de EAM: comparação da Escala do CTCAE e IHI e V) Incidência e gravidade de EAM: comparação das fases de tratamento: condicionamento, dia da infusão das células tronco e no período pós-infusão da medula.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Analisar o impacto dos eventos adversos relacionados a medicamentos na segurança do paciente

Endereço: Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 419
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7548 **Fax:** (11)3061-7548 **E-mail:** edipesq@usp.br

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - EEUSP



submetido ao TCTH e na carga de trabalho de enfermagem em Unidade de Transplante de Medula Óssea (UTMO);

Objetivo Secundário:

- Identificar a incidência de EA, segundo o uso da Escala do CTCAE e do IHI;
- Classificar os EAM segundo CTCAE e IHI;
- Determinar a incidência de IM potenciais em pacientes submetidos ao TCTH nas diferentes fases do tratamento, condicionamento, pós-transplante e alta;
- Analisar as IM potenciais quanto aos seguintes aspectos: tipo de interações, nível de gravidade, evidências científicas e implicações clínicas potenciais;
- Verificar associação da gravidade das IM potenciais entre grupos de pacientes submetidos ao TCTH autólogos e alogênicos;
- Identificar a carga de trabalho de enfermagem demandada pelos pacientes submetidos ao TCTH;
- Comparar as incidências e gravidade dos EAM quanto á fase do tratamento: condicionamento, dia da infusão das células tronco e no período pós-infusão da medula;
- Verificar associação entre a carga de trabalho de enfermagem e a ocorrência de eventos adversos relacionados a medicamentos e
- Avaliar a influência da gravidade dos eventos adversos relacionado a medicamento no tempo de hospitalização do paciente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Não haverá riscos aos pacientes, visto que serão analisados dados registrados em prontuários.
- Espera-se, como benefícios, que os achados possam apontar os principais EAM em pacientes submetidos a TCTH para proposição de medidas de monitoramento e prevenção, especialmente aqueles que trazem risco de morte aos pacientes e podem ocorrer devido a sobrecarga de trabalho da enfermagem.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Projeto financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, tendo sido contemplado no Edital Universal de 2012.
- Em relação à área de TCTH, a temática acerca da associação entre EAM e carga de trabalho de enfermagem é praticamente inexplorada, apesar da existência de semelhanças importantes dos pacientes de TCTH aos de Unidade de Terapia Intensiva.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Justifica-se a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pois a coleta de dados será feita por meio da análise de prontuários.

Endereço: Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 419
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7548 **Fax:** (11)3061-7548 **E-mail:** edipesq@usp.br

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - EEUSP



- Foi apresentado o Termo de Responsabilidade no qual a pesquisadora coordenadora do projeto assume o compromisso de zelar pela privacidade e sigilo das informações obtidas e de utilizá-las, única e exclusivamente, para o desenvolvimento da pesquisa.

- O cronograma de execução é factível.

- Apresentou-se o orçamento financeiro detalhado.

Recomendações:

Nada a declarar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nada a declarar.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

A aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da EEUSP não substitui a autorização da instituição co-participante para o início da pesquisa.

O CEP EEUSP informa que há necessidade de registro dos relatórios: parcial e final da pesquisa, na plataforma Brasil.

SAO PAULO, 19 de Março de 2013

Assinador por:
Celia Maria Sivalli Campos
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 419
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7548 **Fax:** (11)3061-7548 **E-mail:** edipesq@usp.br