

REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES EM QUIMIOTERAPIA E ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÕES

Recebido em: 23/01/2023

Aceito em: 24/02/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i1.20239117

Fabíola do Socorro Barros Mendes¹
Maria Fâni Dolabela²

RESUMO: A quimioterapia do câncer pode ocasionar reações adversas medicamentosas (RAM), podendo resultar de interações medicamentosas (IM) e impactar na adesão. O presente estudo relatou as RAM apresentadas por pacientes em quimioterapia (QT) e propôs estratégias de intervenções. Este trabalho foi aprovado em comitê de ética (5.160.503), sendo incluídos 23 pacientes em quimioterapia (oral- VO e/ou endovenosa-EV) e todos foram entrevistados. Recebiam apenas o QTEV, 20 pacientes e 2 QTEV e VO, a maioria em tratamento paliativo (50%), predomínio de estadiamento IV, sendo as doenças mais presentes de pâncreas (27,3%), estômago (22,7%) e mama (18,2%) e esquema mais usado foi Carboplatina + Paclitaxel. As principais comorbidades foram diabetes e hipertensão arterial. As interações medicamentosas foram classificadas em graves (45%), moderadas (55%) e intencional (75%), sendo necessário introdução de medicamentos de suporte (61%). Houve RAM de maior gravidade, neutropenia, sendo necessário a suspensão temporária, e de menor gravidade náuseas. Houve um óbito relacionado a evolução de doença e, talvez, o tratamento possa ter contribuído. Ao final, foram feitas as intervenções para cada caso e validado o formulário para a consulta farmacêutica a pacientes oncológicos.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer; Quimioterapia; Reações Adversas Medicamentosas; Interações Medicamentosas; Cuidado Farmacêutico.

ADVERSE DRUG REACTIONS IN CHEMOTHERAPY PATIENTS AND INTERVENTION STRATEGIES

ABSTRACT: Cancer chemotherapy can cause adverse drug reactions (ADRs), which can result from drug interactions (IM) and impact adherence. The present study reported the ADRs presented by patients undergoing chemotherapy (CT) and proposed intervention strategies. This work was approved by the ethics committee (5,160,503), and 23 patients on chemotherapy (oral-VO and/or intravenous-IV) were included and all were interviewed. Only received CTIV, 20 patients and 2 CTIV and VO, most in palliative treatment (50%), predominance of stage IV, being the most common diseases of pancreas (27.3%), stomach (22.7%) and breast (18.2%) and the most used regimen was Carboplatin + Paclitaxel. The main comorbidities were diabetes and arterial hypertension. Drug interactions were classified as severe (45%), moderate (55%) and intentional (75%), requiring the introduction of supportive drugs (61%). There were more severe ADRs, neutropenia, requiring temporary suspension, and less severe nausea. There was one death related to the evolution of the disease and, perhaps, the treatment may have contributed.

¹ Mestre em Assistência Farmacêutica. Universidade Federal do Pará.

E-mail: fabiolamendes2@yahoo.com.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4289-7680>

² Doutora em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Pará. E-mail: fani@ufpa.br
Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0804-5804>.

At the end, interventions were made for each case and the form for the pharmaceutical consultation to cancer patients was validated.

KEYWORDS: Cancer; Chemotherapy; Adverse Drug Reactions; Pharmaceutical Care; Drug Interactions.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM PACIENTES QUIMIOTERÁPICOS Y ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN

RESUMEN: La quimioterapia contra el cáncer puede causar reacciones adversas a los medicamentos (RAM), que pueden ser consecuencia de interacciones farmacológicas (IM) y repercutir en la adherencia. El presente estudio reportó las RAM presentadas por pacientes en quimioterapia (QT) y propuso estrategias de intervención. Este trabajo fue aprobado en comité de ética (5.160.503), se incluyeron 23 pacientes en quimioterapia (oral- VO y/o endovenosa-EV) y todos fueron entrevistados. Recibieron sólo QTEV, 20 pacientes y 2 QTEV y VO, la mayoría en tratamiento paliativo (50%), predominio de estadiaje IV, siendo las enfermedades más presentes las de páncreas (27,3%), estómago (22,7%) y mama (18,2%) y el esquema más utilizado fue Carboplatino + Paclitaxel. Las principales comorbilidades fueron la diabetes y la hipertensión arterial. Las interacciones farmacológicas se clasificaron como graves (45%), moderadas (55%) e intencionadas (75%), requiriendo la introducción de fármacos de apoyo (61%). La RAM más grave fue la neutropenia, que requirió la suspensión temporal, y la menos grave las náuseas. Hubo una muerte relacionada con la evolución de la enfermedad y, tal vez, el tratamiento pudo haber contribuido. Al final, se realizaron intervenciones para cada caso y se validó el formulario de consulta farmacéutica a pacientes oncológicos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, Quimioterapia; Reacciones Adversas a Medicamentos; Interacciones Medicamentosas; Atención Farmacéutica.

1. INTRODUÇÃO

Câncer abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas que têm em comum o crescimento desordenado de células, podendo invadir tecidos adjacentes ou órgãos a distância (INCA, 2021), sendo uma das quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países (BRAY *et al.*, 2018). No Brasil, estima-se para cada ano do triênio 2020-2022 tenha ocorrido 625 mil casos novos de câncer. Entretanto, existe grande variação na magnitude e nos tipos de câncer entre as diferentes regiões do Brasil (INCA, 2019).

Para o tratamento do câncer pode ser empregado procedimentos cirúrgicos, quimioterapia (QT), radioterapia (LUNARDI *et al.*, 2009), entre outros, sendo associado ou não as estratégias. Frequentemente, há necessidade de usar os quimioterápicos, que reduz a chance do crescimento desordenado das células, evitando que a doença progrida, contribuindo para a cura (SILVA *et al.*, 2018). Normalmente, tratamento quimioterápico é realizado com associações de fármacos, aumentando a chance de ocorrer interações

medicamentosas com diferentes graus de gravidades, podendo ser contraindicada a associação, produzindo eventos adversos graves, moderados a leves (KUHLMANN; MUCK, 2001).

Durante o tratamento medicamentoso deve-se garantir a segurança do paciente, tornando-se essencial a identificação das interações medicamentosas, possíveis RAM que podem ocasionar e os seus riscos potenciais (MCDONNELL; JACOBS, 2002), bem como traçar estratégias de intervenções. O farmacêutico pode dar valiosa contribuição para a detecção precoce das interações medicamentosas, bem como de RAM e nas possíveis intervenções. Neste contexto, é importante elaborar instrumentos que o auxiliem, durante a consulta farmacêutica, a investigação destes problemas.

Durante a consulta farmacêutica podem ser adotados os seguintes métodos: Dader (FAUS; MARTINEZ-ROMERO; LLIMÓS-FERNANDEZ, 1998); **Subjetivo, Objetivo, Avaliação e Plano** (SOAP) (HURLEY, 1998) e (ROVERS, 2003) **Pharmacist's Workup of Drug Therapy** (PWDT) (HURLEY, 1998) e (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 1998) e TOM (**Therapeutic Outcomes Monitoring**) (GRAINGER-ROUSSEAU *et al.*, 1997). Em geral, estes métodos foram desenvolvidos para diferentes situações clínicas, alguns são muito complexos e exigem muito tempo do profissional farmacêutico, este pode ser um fator limitante no seu uso na rotina. Ainda, pode existir limitações para as investigações de RAM e interações medicamentosas (ROSSI *et al.*, 2022), logo, o desenvolvimento de um formulário que possa ser utilizado durante a consulta é muito importante e pode contribuir para uma coleta de dados efetivos para elaboração das estratégias de manejo desses problemas.

No contexto da saúde coletiva, que é construída na interface dos conhecimentos produzidos pelas ciências biomédicas e pelas ciências sociais (SILVA; SCHRAIBER; MOTA, 2019), trabalhos que visem elaborar estratégias de detecção precoce de problemas relacionados aos medicamentos, bem como a proposição de intervenções são importantes nesse âmbito. Entretanto, é importante que as ferramentas desenvolvidas em um trabalho possam ser replicadas em diferentes serviços de saúde. O presente trabalho estudo relatou as RAM apresentadas por pacientes em QT e propôs estratégias de intervenções, utilizando uma ferramenta desenvolvida pelas autoras.

2. METODOLOGIA

2.1 Aspectos Éticos

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Pará e aprovado sob parecer nº 5.160.503, desenvolvido de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde).

2.2 Desenvolvimento do instrumento utilizado para o presente estudo

A construção do instrumento de coleta foi baseada nos objetivos de pesquisa em identificar o perfil dos pacientes em tratamento quimioterápico e das possíveis RAM apresentadas durante a QT. Para coleta foram incluídas perguntas relacionadas ao perfil biossocial. Outro instrumento foi utilizado para identificar problemas de saúde e queixas relatados pelo paciente; assim como pesquisa de outros possíveis tratamentos realizados pelo paciente e informações relacionadas ao tratamento medicamentoso; já a pesquisa de reação adversas aos medicamentos foi investigada pelos métodos preconizado pela *National Cancer Institute* (CTCAE, versão 4.0) (SOBRAFO, 2007) e algoritmo de Naranjo (NARANJO, 1981).

2.3 Cuidado farmacêutico utilizando o instrumento

O estudo foi desenvolvido em Hospital de Alta complexidade de grande porte de Belém, em média, são atendidos 50 pacientes por mês, estes podem receber o tratamento por via intravenosa, ou via oral em nível ambulatorial ou internado.

Todos os pacientes tinham diagnóstico e estadiamento fechado, recebendo tratamento neoadjuvante, adjuvante, curativo e paliativo; maiores de 18 anos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Além disso, estavam recebendo tratamento quimioterápico por via endovenosa e/ou oral. Como critérios de exclusão foi considerado pacientes menores de 18 anos; que não retornaram ao tratamento e que não apresentavam condições de responder as perguntas.

Foram incluídos no estudo 23 pacientes, sendo distribuídos em tratamento intravenosa e/ou oral. A coleta de dados foi realizada no período de 15/12/2021 até 15/01/2022, de acordo com a demanda espontânea do serviço de quimioterapia. Após assinatura do TCLE foi realizada a entrevista aplicando o instrumento proposto e realizando as intervenções de acordo com a necessidade.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Investigação de Reações adversas medicamentosas e interações medicamentosas

A população do estudo foi composta por 22 pacientes, de 38 a 85 anos, sendo a faixa etária que uma parte significativa tinha mais de 60 anos (14 pacientes), 7 pacientes estão entre 40 a 50 anos e somente 1 tem idade inferior a 40 anos. Quando se considerou o gênero, 12 mulheres e 10 homens foram incluídos no estudo e a maioria tinha escolaridade igual ou superior ao ensino médio. Apenas 5 sujeitos não relataram nenhuma comorbidade e como muitos participantes estão na terceira idade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes foram muito relatadas (Tabela 1).

Certamente, a HAS é umas das comorbidades com maior frequência associada ao câncer e algumas vezes, o paciente se torna hipertenso durante o tratamento oncológico (KABBINAVAR *et al.*, 2003) e (FRAEMAN *et al.*, 2013). Sabe-se que a severidade da HAS é influenciada pela idade do paciente, pela presença de doença cardiovascular associada e a terapia antineoplásica usada. Alguns fármacos antineoplásicos tem sido associado ao desenvolvimento ou piora da HAS (KURIAKOSE; KUKREJA; XI, 2016), crescimento endotelial (bevacizumabe) e inibidores da tirosinoquinase (sunitinibe, sorafenib, pazopanib) (SUTER; EWER, 2013), (ESCUДИER, 2007) e (MACHADO; GODOY, 2017)

Outra comorbidade associada ao câncer, observada no presente estudo, é o diabetes (Tabela 1) e estudo demonstrou que o risco é elevado, entre diabéticos, para as seguintes doenças: câncer de fígado, pâncreas, colorretal, rim, bexiga, endométrio e mama e linfoma não Hodgkin. Alguns fatores relacionados ao diabetes parecem favorecer o câncer, e dentre estes pode-se destacar: a hiperglicemia ou hiperinsulinemia parecem estas envolvidos nos processos e iniciação e progressão do câncer; também mecanismos sitio-específicos podem estar envolvidos (VIGNERI *et al.*, 2009). Outras comorbidades foram encontradas nos pacientes incluídos no estudo, como a asma (1), catarata (2), DPOC (1) e litíase biliar (1) (Tabela 1).

A quimioterapia é diferente para pacientes em estágios iniciais de câncer gástrico e pacientes em estágios avançados. Portanto, o tratamento inicial preferível consiste na administração de um duplete de platina-fluoropirimidina, contudo, caso a platina seja contraindicada para alguns pacientes, o irinotecano pode ser usado em combinação com a fluoropirimidina. Nesse sentido, apesar da cisplatina e a oxaliplatina possuírem eficácia equivalente, apresentam espectros de efeitos colaterais diversos, de modo que a primeira esteja associada a doenças tromboembólicas e disfunções renais, enquanto a segunda se

relaciona com neuropatias e diarreias. Ademais, segundo o ensaio de fase III do GO-2, pacientes portadores de câncer gástrico metastático mais velhos e imunodeprimidos obtiveram sucesso na administração de uma dose reduzida de oxaliplatina e quimioterapia com fluoropirimidina, a qual seria equivalente a quimioterapia de dose padrão (SMYTH *et al.*, 2020):

A prevalência de estadiamento encontrado no grupo de estudo foi IV (50%; Tabela 1), sabe-se que quando câncer é diagnosticado de forma precoce, em estágios iniciais, a probabilidade de cura é elevada, enquanto o diagnóstico tardio reduz a probabilidade de cura e o tratamento passa ter o objetivo apenas paliativo. Em relação ao tratamento quimioterápico pode ter como objetivo a cura do câncer, podendo estar associado ou não a cirurgia e radioterapia.

O estadiamento IV, muitas vezes, apenas prioriza tratamento para minimizar a dor e sofrimento, isto é, são adotados cuidados paliativos. Seu papel se encontra em expansão integrado com o cuidado em pacientes oncológicos comprovando assim o seu benefício clínico, pois a prática dos cuidados paliativos pode auxiliar a aliviar os sintomas, melhorar a compreensão da doença, o prognóstico, a qualidade de vida e a sobrevivência geral dos pacientes, onde agregará valor distinto ao bem-estar físico, mental e psicossocial dos pacientes com câncer (FREIRE *et al.*, 2014).

No presente estudo, 11 pacientes estavam em quimioterapia paliativa, isto pode estar relacionado ao estadiamento do câncer (Tabela 1). A quimioterapia pode ser realizada antes do procedimento cirúrgico (neoadjuvante ou citorrredutora), sendo indicada para a redução de tumores local e regionalmente avançados que, tem a finalidade de tornar os tumores ressecáveis ou de melhorar o prognóstico do paciente. Em outros casos, a quimioterapia é realizada após a cirurgia (adjuvante ou profilática), sendo indicada após o tratamento cirúrgico curativo (MARQUES, 2019).

Tabela 1: Perfil dos pacientes incluídos no presente estudo

Nº	Id.	Sexo	Esc	Comorbidades	Diagnóstico	Est	Finalidade
1	62	F	S	HAS, D e Asmática	Anal	IV	Pa
2	70	F	M	HAS e Ca	Mama	III	Ad
3	72	F	M	D e HAS	Pâncreas	III	NA
4	69	M	Me	HAS	Pâncreas	IV	Pa
5	61	M	S	D e HAS	Mama	III	Ad
6	63	F	M	HAS e Ca	Mama	II	Ad
7	67	F	M	HAS e D	Corpo do Útero	III	Ad

8	72	F	S	HAS	Ovário	III	NA
9	43	F	S	Nenhuma	Estômago	II	NA
10	50	F	M	Nenhuma	Pâncreas	IV	Pa
11	48	M	Me	HAS	Estômago	II	NA
12	64	M	T	Catarata	Mama	II	NA
13	85	M	S	Nenhuma	Linfoma de Hodking	IIIB	
14	66	F	S	Di, DPOC e Catarata	Pâncreas	IV	Pa
15	38	M	S	Nenhuma	Laringe	IV	Pa
16	72	M	S	HAS	Reto	IV	Pa
17	80	M	M	Nenhuma	Estômago	IV	Pa
18	41	M	S	D	Brônquios e Pulmões	IV	Pa
19	56	F	M	HAS e D Tipo 2	Pâncreas	IV	Pa
20	58	F	M	Nenhuma	Pâncreas	IV	Pa
21	64	M	M	HAS e D	Estômago	IV	Pa
22	56	F	S	HAS, D e Caa	Estômago	IV	NA

Fonte: Autores

Legenda: Id. Idade, M-masculino, F-Feminino, Esc. Escolaridade, Me- Mestrado, S-superior, M-médio, T- técnico, HAS- hipertensão arterial sistêmica, D- diabetes, Ca- cardiopatia, DPOC- Fibrose Pulmonar; Est.- estadiamento, Pa- paliativa; Ad- Adjuvante, NA-NA

3.2 Interações medicamentosas

A Tabela 2 estão os diferentes tipos de tratamentos adotados para cada paciente (Tabela 2), sendo os esquemas adotados baseados em protocolos. Os protocolos de quimioterapia foram criados com o intuito de padronizar determinados tratamentos para que se consiga o máximo efeito com o menor dano possível para o paciente (OLIBONI; CAMARGO, 2009). Desta forma se faz muito importante o conhecimento dos protocolos de antineoplásicos, de como utilizá-los e segui-los para aumentar a chance de êxito no tratamento, e, assim, diminuir o sofrimento e a dependência do paciente às medicações (CORRALES; SERRA; CLÓPES, 2006).

Alguns aspectos importantes que devem ser observados são: se existe interações medicamentosas, estratificadas como contraindicadas e graves, entre os antineoplásicos e os fármacos utilizados; se os antineoplásicos selecionados podem levar ao agravamento das doenças; se há possibilidade de sinergismo entre medicamentos, propiciando o surgimento de reações adversas graves; por fim, o impacto dos tratamentos na qualidade de vida dos pacientes.

A tabela 2 mostra os esquemas terapêuticos utilizados pelos pacientes, suas possíveis interações medicamentosas (IM) classificadas de acordo com a gravidade e as

sugestões de intervenção. Pode-se perceber que quanto à gravidade a maioria das IM foi considerada moderada (55%), sendo que a maioria destas (75%) é intencional. Já as consideradas graves representaram aproximadamente 45% das IM encontradas e 61% destas envolveram medicamentos de suporte a quimioterapia e medicamentos considerados de uso contínuo. As interações graves envolvendo antineoplásicos envolveram apenas a oxaliplatina e o irinotecano.

As interações medicamentosas mais encontradas foram entre aprepitanto edexametasona, leucovorin e fluorouracila, representando respectivamente 27% e 14% das IM, apesar de ser consideradas de risco moderado elas são intencionais para o tratamento quimioterápico. Com relação às IM com medicamentos de suporte para quimioterapia, representam 61% das consideradas grave e envolvem os medicamentos palonosetona, difenidrin, aprepitanto, dexametasona e ondansetrona, essas IM resultantes podem ser perigosas e/ou requer intervenção médica para minimizar ou prevenir efeitos adversos graves (Tabela 2).

As IM's encontradas envolvendo os antineoplásicos oxaliplatina e irinotecano foram consideradas do tipo grave e envolveram medicamentos não quimioterápicos como o escitalopran, a fenitoína, a fluticasona e a propafenona (Tabela 2). As IM ocorridas com a oxaliplatina geravam um aumento do risco de prolongamento do intervalo QT, necessitando de monitoramento de uma possível cardiotoxicidade. A interação envolvendo fenitoína e irinotecano merece atenção especial devido ao risco de diminuição da resposta do quimioterápico podendo ser necessário um aumento de dose do mesmo. Em estudo anterior (PIRAN, 2011) e (RIECHELMANN *et al.*, 2007) foi demonstrado que os fármacos não quimioterápicos mais frequentemente associados a IM com antineoplásicos foram: AINES, dexametasona, varfarina e hidroclorotiazida.

Tabela 2. Esquema de Medicamentos e Interações

Nº	Uso Contínuo	Esquema antineoplásico usado	Interação Medicamentosa	Explicação/ Intervenção
GRUPO: EV				
2	Amitriptilina+ Topiramato+ Losartana	Docetaxel + Gemcitabina + Lipegfilgrastim + Dexametasona + Difenidramina+ Aprepitanto + Palonosetrona	M: Amitriptilina + Difenidramina (AD) M: Aprepitanto + Dexametasona (ADex)	AD: aumento dos efeitos colinérgicos (boca seca, retenção urinária) ADex: aumento da exposição à dexametasona./ sugestão de diminuição da dose de dexametasona
3	Vidagliptina+ Metformina + Losartana+ Anlodipino	Fluorouracil+ Leucovorin+ Oxaliplatina+ Irinotecano+ Dexametasona+ Palonosetrona+ Atropina+ Aprepitanto	M: Leucovorin + Fluorouracil (LF)	LF: concentrações aumentadas de fluorouracil e conseqüentemente suas toxicidades (granulocitopenia, anemia, trombocitopenia,

				estomatite, vômito)./ Interação desejada, sugestão de monitoramento.
5	Bisoprolol + Dexlansoprazol+ Ondansedrona	Irinotecano+ Leucovorin +Fluorouracil+ Palonosetrona+ Atropina+ Aprepitanto+ Dexametasona	G: Ondansedrona + Palonosetrona (OP) M: Aprepitanto + Dexametasona (ADex) M: Leucovorin + Fluorouracil (LF)	OP:aumento do risco de síndrome colinérgica ADex: aumento da exposição à dexametasona./ sugestão de diminuição da dose de dexametasona LF: concentrações aumentadas de fluorouracil e conseqüentemente suas toxicidades(granulocitopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite, vômito)./ Interação desejada, sugestão de monitoramento.
6	Atenolol+ clortalidona+ Empagliflozina+ Metformina+ Bromazepam	Trastuzumabe+ Pertuzumabe+Difenidrin	G: bromazepan + difenidrin (BD)	BD: aumento do risco de depressão respiratória ou cardiovascular
8	Rabeprazol+ Metformina+ Gliclazida+ Telmisartana+ Anlodipino+ Empagliflozina+ Rosuvastatina+	Carboplatina+ Paclitaxel+ Palonosetrona+ Aprepitanto+ Dexametasona+ Difenidrin	M: Aprepitanto + Dexametasona (ADex)	ADex: aumento da exposição à dexametasona./ sugestão de diminuição da dose de dexametasona.
9	Losartana	Carboplatina+ Paclitaxel+ Palonosetrona+ Aprepitanto+ Dexametasona+ Difenidrin +Lipegfilgrastim	M: Aprepitanto + Dexametasona (ADex)	ADex: aumento da exposição à dexametasona./ sugestão de diminuição da dose de dexametasona.
12	Losartana+ Escitalopran	Fluorouracil+ Leucovorin+ Oxaliplatina+ Doxetaxel+ Palonosetrona+ Aprepitanto+ Dexametasona	G: Escitalopran + Oxaliplatina (EO) G: Escitalopran + Palonosetrona (EP) M: Aprepitanto + Dexametasona (ADex) M: Leucovorin + Fluorouracil (LF)	EO: aumento do risco de prolongamento do intervalo QT EP: aumento do risco de síndrome serotoninérgica ADex: aumento da exposição à dexametasona./ sugestão de diminuição da dose de dexametasona LF: concentrações aumentadas de fluorouracil e maior toxicidades (granulocitopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite, vômito)./ Interação desejada, sugestão de monitoramento.
14	Solifenacina	Docetaxel+ Carboplatina+ Trastuzumabe+ Pertuzumabe+ Palonosetrona+ Aprepitanto+ Dexametasona + Pegfilgrastim	M: Aprepitanto + Dexametasona (ADex)	ADex: aumento da exposição à dexametasona./ sugestão de diminuição da dose de dexametasona
16	Ezetimiba+ Vidagliptina + Metformina +Fluticasona+ Vilanterol	Oxaliplatina+ Leucovorin+ Irinotecano+ Fluoruracila+ Palonosetrona+ Aprepitanto+ Dexametasona+ Atropina+ Escopolamina+ Filgrastim	G: Fluticasona + Oxaliplatina (FO)	Apresentou ajuste de dose para peso e toxicidade (10%) FO: aumento do risco de prolongamento do intervalo qt
18	Losartana	Oxaliplatina+ Leucovorin+ Fluorouracil+ Palonosetrona+ Aprepitanto+ Dexametasona	M: Aprepitanto + Dexametasona (ADex) M: Leucovorin + Fluorouracil (LF)	ADex: aumento da exposição à dexametasona./ sugestão de diminuição da dose de dexametasona LF: concentrações aumentadas de fluorouracil e conseqüentemente suas toxicidades (granulocitopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite, vômito)./ Interação desejada, sugestão de monitoramento.

21	Morfina	Paclitaxel + RAMucirumabe+ Palonosetrona+ Difenidramina+ Dexametasona	G: Morfina + Palonosetrona(MP) G: Morfina + Difenidramina (MD)	MP: aumento do risco de síndrome serotoninérgica MD: aumento do risco de íleo paralítico; e do risco de depressão respiratória e do Sistema Nervoso Central
22	Glibenclamida, Fenitoína, Metformina, Rosuvastatina, Gabapentina, Ácido Acetilsalicílico, Bromoprida, Sitagliptina	Ciplatina+ Irinotecano+ Palonosetrona+ Aprepitanto+ Dexametasona+ Atropina	G: Aprepitanto + Fenitoína (AF) G: Irinotecano + Fenitoína (IF) M: Aprepitanto + Dexametasona (ADex) M: Cisplatina + Fenitoína (CF)	AF: diminuição da exposição ao aprepitanto IF: exposição reduzida ao irinotecano e ao metabólito ativo ADex: aumento da exposição à dexametasona./ sugestão de diminuição da dose de dexametasona CF: diminuição das concentrações plasmáticas de fenitoína
23	Losartana+ Metformina+ Sitagliptina+ Morfina+ Dapagliflozina + Buprenorfina	Gemcitabina+ Paclitaxel ligado a albumina+ Dexametasona	G: Buprenorfina + Dexametasona (BDex)	BDex: concentrações plasmáticas diminuídas de buprenorfina
19	Valsartana+ Hidroclorotiazida+ Metformina+ PARoxetina+ Alogliptina+ Dapagliflozina + Metformina	Irinotecano+ Leucovorin+ Fluorouracil I + Denosumab+ Ondasetrona+ Dexametasona+ Atropina+ Fosapreptanto+ Pegfilgratim	G: Paroxetina + Ondasetrona (PO) M: Fluorouracil + Valsartana/Hidroclorotiazida (FVH)	PO: aumento do risco de síndrome serotoninérgica, aumento da exposição ao substrato CYP2D6 (FVH): pode resultar em mielossupressão
GRUPO: EV + VO				
13	Glifage	Oxaliplatina+ Capecitabina		
4	Propafenona + Ácido Acetilsalicílico + Metoprolol+ Tadalafila + Tribulus terrestres+ testofen + metformina + valsartana+ Dutasterida + tansulosina	Oxaliplatina+ Capecitabina + Trastuzumabe + Pembrolizumab+ Aprepitanto + Palonosetrona	G: Propafenona + Oxaliplatina (PO) G: Tadalafila + Dutasterida (TD) M: Metformina + Metoprolol (MM)	PO: aumento do risco de prolongamento do intervalo QT TD: pode resultar na potencialização dos efeitos hipotensores MM: pode resultar em hipoglicemia ou hiperglicemia

Fonte: Autores

Micromedex Drug Interactions, 2022; Copyright IBM Corporation 2022. Legenda: G – grave; M – moderada; L – leve.

3.3 Reações adversas medicamentosas

Pode-se observar que apenas um paciente apresentou suspeita de RAM aguda (dor no local da infusão – grau 1) que foi relacionada a infusão da oxaliplatina. As RAM's tardias foram relatadas por todos os outros pacientes e prevaleceu a gravidade grau 1 e 2 (68%), entre elas estão: hemoglobinemia (15%), anorexia (13%), náuseas (13%), diarreia (11%), neuropatia (11%), fraqueza (9%), alopecia (9%), vômito (7%), leucopenia (4%) e tontura (2%). O paclitaxel foi o principal antineoplásicos relacionado a hemoglobinemia que foi a RAM de baixa gravidade mais frequente (Tabela 3). Estudos anteriores (ÁVILA; SOARES; SILVA, 2013), (TAVARES *et al.*, 2020) também demonstraram a anemia como principal reação hematológica suspeita da quimioterapia.

O uso de Paclitaxel pode produzir efeitos adversos indesejáveis, o que, de alguma maneira, interfere no regime de tratamento proposto. Reações adversas como

mielosupressão, alopecia, neuropatia periférica, distúrbios gastrointestinais e reações de hipersensibilidade são evidenciadas, independentemente da dose administrada (BERGER *et al.*, 2012):

O paclitaxel foi o mais relacionado, de causalidade provável, com a neutropenia merecendo destaque devido a gravidade (grau 3 e 4) apresentada por 3 pacientes, o que levou a única causa de omissão de dose no estudo, necessitando incluir fatores estimuladores de colônia de granulócitos (G-CSFs) como manejo. A neutropenia é responsável por diminuir o êxito do tratamento quimioterápico, aumentando a necessidades de intervenções (ARAS; BAYRAKTAR-EKINCIOGLU; KILICKAP, 2020). Sabe-se que o risco de desenvolvimento de neutropenia está correlacionado a um conjunto de fatores, como o protocolo de quimioterapia utilizado, a idade do paciente, a presença de doença avançada, história prévia de neutropenia e persistência de eventos, ausência de profilaxia com antibióticos e/ou de fatores estimuladores de colônia de granulócitos (G-CSFs), presença de doença cardiovascular e performance status ruim (KLASTERSKY, 2016).

A maioria dos agentes quimioterápicos são tóxicos à medula óssea em graus variáveis. A mielotoxicidade é o evento adverso mais comum e também o com maior potencial de letalidade para os pacientes. A medula óssea suprimida pelo quimioterápico não consegue repor os elementos sanguíneos circulantes e a consequência é a pancitopenia (leucopenia, anemia e trombocitopenia) (BONASSA *et al.*, 2012).

A alopecia foi a única RAM que apresentou causalidade definida e foi mais relacionada ao uso de taxanos (paclitaxel e docetaxel) (Tabela 3), porém não teve uma prevalência no grupo de paciente, apesar de ser comum no tratamento oncológico, porém em um estudo anterior (MARQUES, 2019) houve maior frequência (77%) da alopecia entre as RAM's não hematológicas. Dados da literatura demonstram que a alopecia pode afetar cerca de 80 a 100% dos pacientes em uso de paclitaxel e carboplatina. A queda de cabelo é o efeito colateral mais avassalador para a autoestima das pacientes e pode alterar imediatamente a perspectiva social e emocional das mesmas (AVELINO *et al.*, 2015).

A náusea e a êmese compreendem sintomas da toxicidade gastrointestinal e são frequentes no tratamento quimioterápico, acometendo cerca de 50% dos pacientes (tabela 3). Além disso, o aumento da compressão intracraniana, alterações metabólicas (aumento do cálcio, perda de sódio, acúmulo de ureia no sangue, desidratação, bloqueio e úlceras gastroduodenais) também colaboram para o aparecimento desses sintomas gastrointestinais (FERNÁNDEZ-ORTEGA *et al.*, 2012):

A toxicidade gastrointestinal mais frequente foi a náusea que correspondeu a 35% das reações, na maioria dos casos apresentou uma gravidade entre grau 1 e 2, porém houve um caso em que o paciente foi a óbito, devido a intoxicação pós quimioterapia, com náuseas, vômitos e desnutrição. Durante o tratamento, é necessária uma monitoração por meio de exames laboratoriais, a fim de verificar as alterações celulares e o grau de toxicidade dos antineoplásicos. É importante que os profissionais de saúde realizem uma monitoração rigorosa sobre os níveis de toxicidade nos pacientes em tratamento de quimioterapia, pois níveis elevados de toxicidade podem levar o paciente a óbito. Uma forma de auxiliar no controle de náusea e vômitos é o consumo de sucos ou picolés de frutas cítricas. Evitar o consumo de refeições gordurosas, quentes e condimentadas, além de manter uma dieta de pequenas quantidades e menor período de tempo entre os alimentos também contribui para um efeito antiemético (FONSECA, 2000), podendo ser adotadas medidas medicamentosas (GRIDELLI *et al.*, 2010).

A insônia foi uma RAM's observada em 8 pacientes do grupo de estudo, e apresentou uma possível causalidade quando relacionada a quimioterapia (Tabela 3), devido não haver relato na da insônia como efeito adverso aos quimioterápicos utilizados pelos pacientes do estudo, porém em 2 pacientes foi relacionada possivelmente ao uso de morfina e paroxetina, que apresentaram em literatura a insônia como possível RAM's.

Tabela 3: Pesquisa de Reações adversas medicamentosas

Nº	Medicamento	RAM's Gravidade	Naranjo	Intervenção
2	Gemcitabina (G)	(G)Anorexia (1) (G)Boca Amarga	Provável Possível	- Inserir suplemento alimentar
3	Fluorouracila (F) Irinotecano (I) Oxaliplatina (O)	(F)Anorexia (2) (I)Diarréia (2) (O) Náuseas (2)	Provável Provável Provável	- Inserir suplemento alimentar - Inserir medicamento antidiarreico e aumentar consumo de alimentos pobres em fibras e ricos em proteínas e potássio. - Ingerir pequenas porções de alimentos leves com maior frequência, frios ou à temperatura ambiente, evitar alimentos doces, gordurosos ou com odor forte. Fazer uso do antiemético.
5	Irinotecano (I) Fluorouracila (F)	(I)Fraqueza (1) (F)Anorexia (1) (F)Náuseas (2) (I) Diarréia (1)	Possível Provável Provável Provável	- Inserir suplemento alimentar - Ingerir pequenas porções de alimentos leves com maior frequência, frios ou à temperatura ambiente, evitar alimentos doces, gordurosos ou com odor forte. Fazer uso do antiemético. - Inserir medicamento antidiarreico e aumentar consumo de alimentos pobres em fibras e ricos em proteínas e potássio.
7	Carboplatina (C) Paclitaxel (P)	(P) Hemoglobinemia (2) (P) Leucopenia (3) (P) Neutropenia (4) (C) (P) Neuropatia (1) (P)Alopécia (2)	Provável Provável Provável Provável Definida	-Suspensão do ciclo (omissão de dose). Incluir GCSF

		(C)Boca Amarga Insônia	Possível Possível	-Na literatura não há relação do uso dos referidos medicamentos com insônia, podendo ser associado a causas multifatoriais.
8	Carboplatina (P) Paclitaxel (C)	(C-P) Neuropatia (1) (P) Hemoglobinemia (2) Insônia	Provável Provável Possível	-Na literatura não há relação do uso dos referidos medicamentos com insônia, podendo ser associado a causas multifatoriais.
9	Carboplatina (C) Paclitaxel (P)	(P) Hemoglobinemia (2) (P) Leucopenia (1) (P) Neutropenia (3)	Provável Provável Provável	- Suspensão do ciclo (omissão de dose). Incluir GCSF.
10	Fluorouracil (F) Oxaliplatina (O) Docetaxel (D)	(D)Alopécia (2), (O) Náuseas (2) (O) Vômito (2) (F)Diarréia (1) (D)Neutropenia (4) (O)GostoMetálico Insônia	Definida Provável Provável Provável Provável Possível Provável	- Ingerir pequenas porções de alimentos leves com maior frequência, frios ou à temperatura ambiente, evitar alimentos doces, gordurosos ou com odor forte. Fazer uso do antiemético. - Inserir medicamento antidiarreico e aumentar consumo de alimentos pobres em fibras e ricos em proteínas e potássio. - Suspensão do ciclo (omissão de dose). Incluir GCSF.
11	Gemcitabina (G) Paclitaxel ligado a Albumina (PA)	(PA) Neuropatia (1) (PA)Alopécia (2) (G)Diarréia (2)	Provável Definida Provável	- Inserir medicamento antidiarreico e aumentar consumo de alimentos pobres em fibras e ricos em proteínas e potássio.
12	Oxaliplatina (O)	(O)Diarréia (1) (O) Náuseas (1)	Provável Provável	- Inserir medicamento antidiarreico e aumentar consumo de alimentos pobres em fibras e ricos em proteínas e potássio. - Ingerir pequenas porções de alimentos leves com maior frequência, frios ou à temperatura ambiente, evitar alimentos doces, gordurosos ou com odor forte. Fazer uso do antiemético.
14	Docetaxel (D) Carboplatina (C) Trastuzumabe (T) Pertuzumabe (P)	(D)Hemoglobinemia (1) (T) Fraqueza (2) (P)Anorexia (2) (C)Gosto Metálico	Provável Possível Possível Provável	- Inserido suplemento alimentar
15	Doxorrubicina (D) Dacarbazina (Da) Brentuximabe (B)	(Da)Náuseas (2) (Da)Vômitos (2) (B)Hemoglobinemia (1) (D)Alopécia (2)	Provável Provável Provável Definida	-Ingerir pequenas porções de alimentos leves com maior frequência, frios ou à temperatura ambiente, evitar alimentos doces, gordurosos ou com odor forte. Fazer uso do antiemético.
16	Oxaliplatina (O) Irinotecano (I) Fluoruracila (F)	(O-I)Fraqueza (1) Insônia	Possível Possível	-Na literatura não há relação do uso dos referidos medicamentos com insônia, podendo ser associado a causas multifatoriais.
17	Pembroluzumabe (P)	(P) Fraqueza (1)	Possível	
18	Oxaliplatina (O) Fluorouracil (F)	(O)Hemoglobinemia (2) (F)Diarréia (2) Insônia	Provável Provável Possível	- Inserir medicamento antidiarreico e aumentar consumo de alimentos pobres em fibras e ricos em proteínas e potássio.
21	Paclitaxel (P) Ramucirumabe (R)	(P)Neuropatia (1) (R)Anorexia (1) Insônia	Provável Possível Possível	- Inserido suplemento alimentar
22	Fenitoína (Fe)	(Fe) Tontura (2)	Provável	
23	Gemcitabina (G) Paclitaxel ligado a albumina (PA) Morfina (M)	(G)Náuseas (1) (G)Vômito (1) (PA)Anorexia (1) (M) Insônia	Provável Provável Provável Possível	- Ingerir pequenas porções de alimentos leves com maior frequência, frios ou à temperatura ambiente, evitar alimentos doces, gordurosos ou com odor forte. Fazer uso do antiemético. - Inserir suplemento alimentar

19	Irinotecano (I) Fluorouracil (F) Denosumab (D) Paroxetina (Pt)	(I)Neuropatia (1) (Pt) Insônia	Provável Possível	
13	Oxaliplatina (O) Capecitabina (C)	(O-C)Hemoglobinemia (2) (O-C)Leucopenia (2) (O-C) Neutropenia (2) (O) Náuseas (5) (O) Vômitos (5) (C)Anorexia(5)	Provável Provável Provável Provável Provável Provável	- Inserir GCSF - Ingerir pequenas porções de alimentos leves com maior frequência, frios ou à temperatura ambiente, evitar alimentos doces, gordurosos ou com odor forte. Fazer uso do antiemético. - Inserir suplemento alimentar
4	Oxaliplatina (O)	(O) Dor no momento da infusão (1)	Provável	- Implante de cateter central (Port – a – cath)

Fonte: Autores

3.4 Análise da estratégia adotada para a detecção de Reações adversas e Interações medicamentosas

A estratégia adotada por este instrumento para detecção de RAM's se mostrou eficiente podendo ser relacionada a especificidade da pergunta com relação ao tipo e grau da possível reação adversa apresentada pelo paciente. Além disso, a entrevista utilizando este instrumento permitiu suspeitar que a queixa do paciente pode estar relacionada a RAM, de acordo com análise de causalidade relacionado ao uso dos antineoplásicos.

As RAM's tardias foram as mais encontradas se destacando as toxicidades hematológicas e como mais graves a neutropenia sendo fator incapacitante para continuação do tratamento quimioterápico. A maioria das RAM's tardias foram de gravidade grau 1 e 2 (68%), entre elas estão: hemoglobinemia (15%), anorexia (13%), náuseas (13%), diarreia (11%), neuropatia (11%), fraqueza (9%), alopecia (9%), vômito (7%), leucopenia (4%) e tontura (2%). O paclitaxel foi o principal antineoplásicos mais relacionado às reações: neuropatia, reações hematológicas (hemoglobinemia, leucopenia e neutropenia), alopecia. Outra RAM que merece destaque por ter sido relatada por oito pacientes foi a insônia, porém ela não foi relacionada ao uso de antineoplásicos e sim com possíveis causas multifatoriais.

Ao se relacionar todos os medicamentos utilizados tanto de uso domiciliar quanto de suporte a QT, além dos antineoplásicos, foi identificado as possíveis interações medicamentosas as quais os pacientes estavam expostos e assim, realizar o monitoramento adequado para não causar danos ao paciente, seja nas interações intencionais ou não.

Este estudo demonstrou de pacientes idosos (acima de 60 anos) em estadiamento IV com finalidade de tratamento paliativo, apresentando em sua maioria comorbidades

associadas ao câncer e conseqüentemente fazendo uso de polifarmácia, este perfil de paciente aumenta a probabilidade de ocorrência de interações medicamentosas, o que foi apresentado por 72% destes, sendo a maioria destas consideradas de risco moderado e com objetivo intencional para otimização da resposta ao tratamento.

Ao analisar as diferentes situações clínicas identificadas foi possível elaborar estratégias de intervenção mais assertivas e específicas o que possivelmente traria adesão tanto da equipe multiprofissional, quando necessário, e dos pacientes.

4. CONCLUSÃO

Os dados deste estudo sugerem necessidades de ações sistemáticas multidisciplinares, voltadas para educação e detecção precoce de sintomas e assim minimizar os efeitos negativos nas atividades de vida diária e proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes.

A oncologia apresenta um grande desafio para a equipe multiprofissional, devido toda a complexidade do tratamento em vários aspectos, seja no perfil dos pacientes, do tipo de câncer, no perfil dos medicamentos e suas toxicidades. Dessa forma, o referido estudo contribuiu tanto para a evolução científica quanto para a sociedade no que tange a otimização do tratamento e conseqüentemente na qualidade de vida do paciente.

É muito importante que a equipe seja capaz de identificar os sintomas de RAM, questionando e ouvindo os relatos dos pacientes e conhecendo as características dos medicamentos. A maioria dos pacientes experimenta reações adversas que precisam identificação e manejo rápido, para manutenção da adesão e melhoria das respostas clínicas. Pacientes idosos e com comorbidades precisam de atenção especial pelas mudanças fisiológicas relacionadas ao processo de envelhecimento, o que faz o acompanhamento contínuo necessário. Apesar da amostra pequena de pacientes, o que é um fator de limitação, pode-se concluir que a ferramenta proposta foi eficaz na detecção de reações adversas e contribui junto à equipe para o manejo adequado.

De acordo com os resultados encontrados neste estudo, recomenda-se que trabalhos futuros desenvolvam protocolos de intervenções para manejo das reações adversas, podendo voltar para práticas integrativas complementares que representam menor risco para a segurança do paciente.

REFERÊNCIAS

AVELINO, C. U. *et al.* Assessment of quality of life in patients with advanced non-small cell lung carcinoma treated with a combination of carboplatin and paclitaxel. **J Bras Pneumol.**; v.41, n. 2, p. 133-142, 2015.

ÁVILA, F. F.; SOARES, O. B. M.; SILVA, R. S. Perfil hematológico e bioquímico sérico de pacientes submetidas à quimioterapia antineoplásica. **Revista de enfermagem e atenção à saúde.**, v. 2, n.2, p. 32-45, 2013.

ARAS, E.; BAYRAKTAR-EKINCIOGLU, A.; KILICKAP, S. Risk assessment of febrile neutropenia and evaluation of g-CSF use in patients with cancer: a real-life study. **Supportive care in cancer**, v.28, n.2, p. 691–699, 2020. doi.org/10.1007/s00520-019-04879-x.

BERGER, M. J. *et al.* Feasibility of Stopping Paclitaxel Premedication After Two Doses In Patients Not Experiencing a Previous Infusion Hypersensitivity Reaction. **Support Care Cancer**, v. 20, n.9, p. 1991-1997, 2012

BONASSA, E. M. A. *et al.* **Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos**. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2012, p. 305- 460.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**. Nov. 2018; 68(6): p.394-424.

CIPOLLE, R. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. **Pharmaceutical Care Practice**. New York: McGraw-Hill, 1998.

CORRALES, R.M.; SERRA, M. A.; CLÓPES, A. **Manipulação e Administração de Citostáticos**. Ediciones Mayo S.A.: 2006.

ESCUDIER, B. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. **N Engl J Med**, v.356, n.2, p. 125-134, 2007.

FAUS, M. J.; MARTINEZ-ROMERO, F.; LLIMÓS-FERNANDEZ, F. **Programa d'áder de implantación del seguimiento del tratamiento farmacológico**. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Granada: Universidad de Granada; 1998. Primer Consenso. 33 p.

FERNÁNDEZ-ORTEGA, P. P. *et al.* Chemotherapy – induced nausea and vomiting in clinical practice: impacto on patients' quality of life. **Support Care Cancer**, v.20, n.12, p.3141-3148, 2012.

FONSECA, S. **Manual de quimioterapia antineoplásica**. 1 ed. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 2000. 164p.

FRAEMAN, K.H. *et al.* Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: a retrospective cohort study. **Int J Hypertens**, 2013. doi.org/10.1155/2013/379252.

FREIRE, M. E. M. *et al.* Health-related quality of life among patients with advanced cancer: an integrative review. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.48, n.2, p. 357- 367, 2014.

GRAINGER-ROUSSEAU, T. J. *et al.* Therapeutic outcomes monitoring: application of pharmaceutical care guidelines to community pharmacy. **J Am Pharm Assoc**, v. 376, p. 647-61, 1997

GRIDELLI, C. *et al.* Casopitant improves the quality of life in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. **Support Care Cancer.**, v.18, n.11, p. 1437-44, 2010

HURLEY, S. C. A method of documenting pharmaceutical care utilizing pharmaceutical diagnosis. College of Pharmacy, Idaho State University. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 62, n.2, p.119, 1998

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. O que é câncer? Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso: 09/02/2022.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019.

KABBINAVAR, F. *et al.* Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol**, v.21, n.1, p.60-5, 2003

KLASTERSKY, J. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of oncology**, v.27, n.5, p. 111–118, 2016. doi.org/10.1093/annonc/mdw325.

KUHLMANN, J.; MUCK, W. Clinical-pharmacological strategies to assess drug interaction potential during drug development. **Drug Saf.**, v.24, p. 715-25, 2001

KURIAKOSE, R. K.; KUKREJA, R. C.; XI, L. Potential Therapeutic Strategies for Hypertension-Exacerbated Cardiotoxicity of Anticancer Drugs. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, n. 2016, 2016. doi:10.1155/2016/8139861.

LUNARDI, D. *et al.* Atenção Farmacêutica para pacientes em uso de Capecitabina Pharmaceutical care to patients using Capecitabine. **Rev. Bras. Farm**, v.90, n.3, p.250-257, 2009

MACHADO, L. P. M.; GODOY, H. Hipertensão Arterial no Tratamento do Câncer. **Rev Soc Cardiol.**, v.27, n.4, p. 290-3, 2017.

MARQUES, M. V. M. B. **Suspeita de Reações Adversas Associadas a Quimioterapia com Paclitaxel e Carboplatina em Pacientes com Câncer Ginecológico Assistidas em um Hospital Oncológico do Rio de Janeiro.** 2019. 30 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia) - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2019.

MCDONNELL, P.J.; JACOBS, M.R. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. **Ann Pharmacother**, v.36, n.9, p.1331-1336, 2002.

NARANJO, C.A. *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v.30, n.2, p.239-245, 1981.

OLIBONI, L.S.; CAMARGO, A.L. Validação da Prescrição Oncológica: O Papel Do Farmacêutico na Prevenção de Erros de Medicação. **Rev HCPA**, v.29, n.2, p. 147-152, 2009.

PIRAN, S. M. **Análise De Interações Medicamentosas Potenciais Em Pacientes Que Iniciam Quimioterapia Em Uma Clínica Privada De Porto Alegre**. 2011. 39 p. TCC (Graduação) – Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

RIEHELMANN, R.P. *et al.* Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. **J Natl Cancer Inst**, v.99, n.8, p. 592-600, 2007.

ROSSI, E. M. *et al.* Descrição do seguimento farmacoterapêutico de pacientes com hanseníase em município hiperendêmico do estado de Mato Grosso. **Clin Biomed Res.**, v.42, n.2, p.121-127, 2022.

ROVERS, J. P. A practical guide to pharmaceutical care. **Washington: American Pharmaceutical Association**, p 316 , 2003.

SILVA, M. J. S.; SCHRAIBER, L. B.; MOTA, A. O conceito de saúde na saúde coletiva: contribuições a partir da crítica social e histórica da produção científica. **Physis: Revista de Saúde Coletiva.**, v. 29, n.1, e290102, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-73312019290102>.

SILVA, S. E. D. *et al.* Os impactos da terapia quimioterápica e as implicações para a manutenção do cuidado: um estudo de representações sociais. **Rev Fundam Care**, v.10, n.2, p.516-523, 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2018.v10i2.516-523>.

SMYTH, E.C. *et al.* Gastric cancer. **The Lancet.**, v.396, n.10251, p.635–648, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS EM ONCOLOGIA (SOBRAFO). Guia para notificação de reações adversas em oncologia. Belo Horizonte: ANVISA, 2007.

SUTER, T. M.; EWER, M. S. Cancer drugs and the heart: importance and management. **Eur Heart J.**, v.34, p.1102–1111, 2013

TAVARES, M. B. *et al.* Caracterização das reações adversas a quimioterápicos em um hospital filantrópico. **Braz. J. Hea. Ver.**, v.3, n.2, p.2317- 2326, 2020. DOI:10.34119/bjhrv3n2 -083.

VIGNERI, P. *et al.* Diabetes and câncer. **Endocrine-Related Cancer.**, v.16, p. 1103–1123, 2009.