

MODELO DE PLANO TERAPÊUTICO PARA PROTOCOLO DE INDUÇÃO DE LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA NÃO-PROMIELOCÍTICA

THERAPEUTIC PLAN MODEL FOR INDUCTION PROTOCOL OF NON-PROMYELOCYTIC ACUTE MYELOID LEUKEMIA

MODELO DE PLANO TERAPÊUTICO PARA EL PROTOCOLO DE INDUCCIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NO PROMIELOCÍTICA

RESUMO

Propor um modelo de plano terapêutico para protocolo de indução de leucemia mielóide aguda não-promielocítica com foco na redução dos eventos adversos inerentes à farmacoterapia.

Realizou-se uma pesquisa exploratória nas bases de dados UpToDate[®] e Micromedex[®] das interações medicamentosas, incompatibilidades e reações adversas relacionadas aos quimioterápicos. Os medicamentos analisados estavam inclusos no protocolo de indução para leucemia mielóide aguda bem como no Guia Farmacoterapêutico de um Hospital Universitário referência em onco-hematologia. Os dados obtidos foram analisados detalhadamente do ponto de vista técnico subsidiando a elaboração de um modelo de plano terapêutico com a descrição dos principais cuidados e precauções associadas ao uso, bem como horário ideal para a administração dos fármacos.

Identificou-se 18 interações medicamento-medicamento e destas 83,3% (n= 15) possuem potencial para causar algum efeito adverso. Quanto às incompatibilidades foram identificadas 2, ambas físicas e relacionadas ao antracíclico daunorrubicina. Listou-se as reações adversas mais frequentes sendo a mielossupressão a com maior importância relacionada ao uso da citarabina e seguidos dos efeitos gastrointestinais. Já relacionado à daunorrubicina destacam-se as com frequência superior a 10% tal como anormalidades no eletrocardiograma e alopecia. A partir das informações obtidas, formulou-se um modelo de plano terapêutico por meio de uma proposta de aprazamento de fármacos objetivando minimizar os riscos identificados na pesquisa.

O farmacêutico clínico pode sinalizar através do modelo proposto cuidados e sugestões de conduta, aumentando a segurança da equipe e promovendo um aumento da qualidade da assistência prestada ao paciente.

Palavras-chave: leucemia mielóide aguda, efeitos adversos, quimioterapia de indução, cuidados farmacêuticos.

ABSTRACT

Propose a treatment plan model for induction protocol of non- promyelocytic acute myeloid leukemia, focused on reducing the adverse events inherent to pharmacotherapy. An exploratory research using UpToDate[®] and Micromedex[®] databases of drug interactions, incompatibilities and adverse reactions related to the chemotherapeutic agents. The drugs analyzed were included in the induction protocol for acute myeloid leukemia and in the Pharmacotherapeutic Guide from a reference University Hospital in onco-hematology. The data were analyzed in detail from the technical point of view subsidizing the elaboration of a therapeutic plan model with the description of the principal cares and precautions associated with the use and ideal administration time for the drugs.

18 drug-drug interactions was identified and of these 83.3% (n = 15) have the potential for causing some adverse effect. As the outstanding incompatibilities, two have been identified, both physical and related to anthracycline daunorubicin. The most frequent adverse reactions was listed being myelosuppression with greater importance attached the use of cytarabine and followed by gastrointestinal effects. Already related to daunorubicin stands out with frequency greater than 10% such as abnormalities on electrocardiogram and alopecia. From the information obtained, was formulated a therapeutic plan model by means of a proposal with ideal administration time aiming to minimize the risks identified in the survey

The clinical pharmacist may signal through the proposed model care and precautions of conduct, increasing the team safety and promotes enhancing the quality of care provided to patients.

Keywords: Acute myeloid leukemia, adverse effects, induction chemotherapy, pharmaceutical care.

Jôseffer Wianey Trindade Medeiros¹
Bruna Cristina Cardoso Martins²
Cinthy Cavalcante Andrade¹
Diane Sousa Sales¹
João Paulo de Vasconcelos Leitão¹
Eugenie Desiree Rabelo Néri³

1. Hospital Universitário
Walter Cantídio
2. Universidade Federal do Ceará
3. Maternidade Escola Assis
Chateaubriand

Recebido em: 05/07/15

Aceito em: 15/10/15

Autor para Correspondência:
Jôseffer Wianey Trindade Medeiros
Hospital Universitário
Walter Cantídio
E-mail:
joseffertrindade@yahoo.com.br

RESUMEN

Proponen un modelo de plan terapéutico para protocolo de inducción de leucemia mieloide aguda no promielocítica, de enfoque en reducir los efectos adversos inherente a farmacoterapia. Fue realizada una investigación exploratoria en bases de datos UpToDate® y Micromedex® de las interacciones medicamentosas, incompatibilidades y reacciones adversas relacionadas con los agentes quimioterapéuticos. Los medicamentos analizados estaban incluidos en protocolo de inducción para leucemia mieloide aguda y en Guía Farmacoterapéutico de uno Hospital Universitario referencia en onco-hematología. Los datos fueron analizados detalladamente de un punto de vista técnico que se desarrolló en un modelo de plan terapéutico con la descripción de los cuidados y precauciones asociadas con el momento adecuado para la administración de los fármacos.

Se identificaron 18 interacciones medicamentosas entre ellos 83,3% (n = 15) tiene la capacidad de causar un efecto adverso. Fueron identificados 2 incompatibilidades ambas físicas y relacionada con la antraciclina daunorrubicina. Fueron listadas las reacciones adversas más frecuentes donde la mielosupresión fue la principal relacionada con el uso de citarabina, seguido por los efectos gastrointestinales. Relacionada con la daunorrubicina se destaca aquellas que tuvieron frecuencia más alta que 10% como anomalías en el electrocardiograma y alopecia. A partir de las informaciones obtenidas, fue creado un modelo de plan terapéutico a través de una propuesta del momento adecuado para la administración de los medicamentos con el fin de minimizar los riesgos identificados en la búsqueda.

El farmacéutico clínico puede indicar a través del modelo propuesto cuidado y sugerencias de conducta, aumentando la seguridad del equipo y promover una mayor calidad de la atención prestada a los pacientes.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda, efectos adversos, quimioterapia de inducción, atención farmacéutica.

INTRODUÇÃO

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é uma doença hematológica heterogênea maligna, caracterizada por uma proliferação clonal dos blastos mielóides no sangue periférico, medula óssea e outros tecidos a qual atinge principalmente os adultos com média de idade de 67 anos. Seu tratamento inclui o uso de quimioterapia a qual tem a intenção de reduzir a carga leucêmica e levar o paciente à remissão completa¹.

O diagnóstico da LMA pode ser complexo e inclui avaliação morfológica, citoquímica, imunofenotipagem, citogenética e análise molecular na investigação diagnóstica. Assim, os pacientes com menos de 60 anos diagnosticados com LMA não-promielocítica “de novo”, ou seja, sem histórico prévio de outras doenças onco-hematológicas, podem se beneficiar com quimioterapia sendo o esquema de escolha uma associação de citarabina com uma antraciclina.

O protocolo padrão para esse tipo de LMA é conhecido como protocolo de indução 7+3, uma associação de daunorrubicina com citarabina, o qual foi desenvolvido pelo *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) na década de 1980³. Neste protocolo, a daunorrubicina era inicialmente utilizada na dose de 45 a 60 mg/m²/dia do primeiro ao terceiro dia (D1 a D3) e a citarabina 100 a 200 mg/m²/dia do primeiro até o sétimo dia (D1 a D7) por infusão contínua^{4,5}. Atualmente, a literatura demonstra que a daunorrubicina utilizada na dose de 90 mg/m²/dia é mais eficaz do que a utilizada anteriormente demonstrando-se um aumento na taxa de remissão completa⁶. Esse esquema promove a remissão completa em cerca de 50% a 75% dos pacientes, porém, apenas 20 a 30% apresentam longos períodos livre de doença².

A quimioterapia adotada para indução tem sido associada à aumento da mortalidade decorrente de infecções, hemorragias, e outros efeitos tóxicos da quimioterapia⁷, sendo necessário, para minimizar os riscos, a utilização de terapias de suporte. Dentre as terapias usuais, destacam-se aquelas que utilizam antimicrobianos e as que objetivam prevenir a síndrome da lise tumoral ocasionada pelo uso dos agentes citotóxicos nas leucemias agudas⁸.

Diante da complexidade do tratamento da LMA, em especial da não-promielocítica, da necessidade de terapias adjuvantes, bem como das reações adversas potenciais associadas ao uso destes medicamentos, a análise da farmacoterapia e proposição de um modelo de plano terapéutico que minimize os efeitos adversos dos medicamentos é uma excelente oportunidade para a atuação clínica do farmacéutico, identificando e resolvendo problemas relacionados com medicamentos (PRM), com destaque para a prevenção das interações medicamento-medicamento (IMM), manejo de reações adversas a medicamentos (RAM) e ajuste de doses dos medicamentos citotóxicos que estejam causando disfunção de órgãos⁹.

Durante o desenvolvimento da prática clínica, o farmacéutico sinaliza no plano terapéutico, cuidados específicos e modelos de conduta, diante da possível perda de efeito ou exacerbação do mesmo, como elementos que permitem a rápida condução e ajuste de conduta, aumentando a segurança da equipe multiprofissional e qualidade da assistência prestada ao paciente.

Neste contexto, o presente trabalho propõe um modelo de plano

terapéutico para paciente em tratamento com protocolo de indução para leucemia mielóide aguda não-promielocítica, com foco na redução dos efeitos adversos da farmacoterapia e no provimento de uma assistência mais segura para os pacientes.

MÉTODO

Estudo documental, realizado no período de novembro de 2014 a fevereiro de 2015, tomando como referências informações do protocolo de indução para leucemia mielóide aguda não-promielocítica e terapias de suporte adotadas por um Hospital Universitário, de assistência terciária, referência em onco-hematologia para o estado do Ceará. As informações sobre os medicamentos instituídos no protocolo foram cruzadas nas bases de dados: UpToDate¹⁰ e Micromedex¹¹ analisando-se as interações medicamentosas potenciais, incompatibilidades e reações adversas mais frequentes. O objetivo da pesquisa foi elaborar um modelo de plano terapéutico que minimize os efeitos adversos da farmacoterapia do protocolo de indução para leucemia mielóide aguda não-promielocítica.

O estudo foi realizado iniciando pela identificação do protocolo de indução adotado na instituição no qual o estudo foi realizado, bem como de todas as terapias adjuvantes propostas. Os dados foram extraídos do Guia Farmacoterapéutico incluso na Biblioteca Científica¹² e do Protocolo de Indução 7+3 para Leucemia Mielóide Aguda no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas padronizados na instituição¹³.

As interações medicamento-medicamento-IMM foram identificadas através do *Lexi-Comp Online™ Interaction Analysis da base de dados UpToDate*, utilizando-se o tópico *Interação de Medicamentos*, para realizar a combinação dos fármacos de uso simultâneo. Foram identificados os medicamentos que interagiam, sendo realizada a descrição da interação, qual o risco, a gravidade, e qual o evento adverso potencial relacionado à interação estudada. As IMM foram estratificadas de acordo com a classificação (índice de risco) nos seguintes extratos: risco “A”: não há interação conhecida; risco “B”: nenhuma intervenção é necessária; risco “C”: recomenda-se monitorar a terapia; Risco “D”: recomenda-se a modificação da terapia e Risco “X”: recomenda-se evitar a combinação¹⁴.

Já as incompatibilidades foram identificadas utilizando-se a base de dados *Thomson Micromedex DrugDex System* da base de dados *Micromedex*, selecionando-se o tópico *Compatibilidade IV* e inserindo-se todos os medicamentos injetáveis contemplados no protocolo. Identificou-se quais os medicamentos incompatíveis, qual o tipo de incompatibilidade demonstrando se a mesma foi química ou física, e sua associação com o tipo de administração, se foi conexão em Y ou administrado na mesma bolsa.

Para a identificação das reações adversas RAM mais frequentemente relacionadas ao uso dos antineoplásicos especificados no protocolo, foi utilizada a base de dados *UpToDate*, sendo realizada a busca individual para cada fármaco, sendo selecionados primariamente os tópicos [nome do fármaco]: *Drug information* e posteriormente o tópico *Adverse Reactions Significantes*. Foram considerados os dados referentes ao órgão/sistema afetado, descrição da reação adversa e frequência.

Os dados coletados foram ordenados em tabelas, as quais, após análise detalhada e avaliação técnica, subsidiaram a elaboração do modelo de plano terapêutico com a descrição dos principais cuidados e precauções associadas ao uso, bem como horário (aprazamento) ideal para a administração dos fármacos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O protocolo de Indução, para LMA adotado na instituição é o “7+3” (citarabina e daunorrubicina), (tabela 1). As terapias adjuvantes indicadas, envolveram 13 medicamentos, incluindo medicamentos considerados potencialmente perigosos, ou seja, cujo erro no uso pode levar a consequências graves ao paciente (tabela 2). Sobretudo, merecem uma maior atenção por parte da equipe multiprofissional a qual tem que buscar desenvolver novas estratégias que visem a segurança desde o momento da prescrição até o monitoramento após a administração no paciente¹⁵.

TABELA 1: Protocolo de Indução “7+3”, adotado em um hospital universitário referência em onco-hematologia, para o tratamento de leucemia mielóide aguda não-promielocítica. Fortaleza, Ceará – 2015.

Dia do Ciclo	Medicamento	Dose
D1	Daunorrubicina	90mg/m ²
	Citarabina	100mg/m ²
D2	Daunorrubicina	90mg/m ²
	Citarabina	100mg/m ²
D3	Daunorrubicina	90mg/m ²
	Citarabina	100mg/m ²
D4	Citarabina	100mg/m ²
D5	Citarabina	100mg/m ²
D6	Citarabina	100mg/m ²
D7	Citarabina	100mg/m ²

Fonte: Protocolo de Indução 7+3 do Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC).

O protocolo de indução “7+3”, prevê a utilização de terapias de suporte para profilaxia de infecção por bactérias e fungos; e profilaxia da síndrome da lise tumoral. Além destas, é recorrente a utilização de outros medicamentos como para a prevenção de sangramentos em mulheres, relacionado ao ciclo menstrual; medicamentos para proteção gástrica; para controle da náusea e do vômito causada pelos quimioterápicos, bem como controle da febre e da dor. Esses medicamentos de suporte foram relacionados na tabela 2, de acordo com o Guia Farmacoterapêutico da instituição.

O conhecimento prévio das possíveis Reações Adversas a Medicamentos que um determinado tratamento pode causar é fundamental para se reduzir a morbidade e a mortalidade relacionadas, podendo ajudar a equipe assistencial a desenvolver estratégias para o manejo dessas reações, evitando-as quando possível ou manejando-as, reduzindo assim sua intensidade e consequências danosas.

Para os fármacos, daunorrubicina e citarabina, utilizados no protocolo “7+3”, foram identificadas as reações adversas, o órgão/sistema mais afetado e a frequência (tabela 3). A citarabina pode ocasionar RAMs em diversos órgãos/sistemas, sendo a de maior importância para pacientes com patologias onco-hematológicas, a mielossupressão. Outro sistema bastante afetado é o gastrointestinal, cabendo à equipe saber manejar o surgimento dessas reações. A náusea e o vômito são descritos como frequentes e devem estar entre as prioridades do plano terapêutico de suporte, uma vez que são previsíveis e evitáveis¹⁶.

Quando são avaliadas as reações adversas à daunorrubicina (tabela 4), observa-se com frequência superior a 10%, a presença de anormalidades no eletrocardiograma, a alopecia, o “radiation recall” ou sensibilidade à radiação, presença de pigmentação avermelhada na urina, além da mielossupressão. A reação de queimação no local também é frequente e merece uma atenção especial, por parte da equipe de enfermagem, pois, este é um medicamento irritante e vesicante, o qual, em caso de extravasamento, pode gerar danos ao paciente, tal como a necrose tecidual. A hiperuricemia é outra reação que requer atenção da equipe e pode ser um indicativo do surgimento da síndrome da lise tumoral. Também é um medicamento que pode apresentar moderado potencial emetogênico quando associado com outros quimioterápicos podendo expor o paciente a uma frequência de êmese entre 30% e 90%¹⁷.

TABELA 2: Fármacos utilizados na terapia de suporte ao protocolo de indução “7+3”, adotado em um hospital universitário referência em onco-hematologia, para o tratamento de leucemia mielóide aguda não-promielocítica. Fortaleza, Ceará -2015.

Medicamento	Indicação	Apresentação	Via de administração	Posologia padrão
Alopurinol	Profilaxia Síndrome da lise tumoral	100mg e 300mg	VO	1x ao dia
Levofloxacino	Profilaxia bacteriana	500mg/500mg	VO/EV	1x ao dia
Fluconazol	Profilaxia fúngica	150mg/200mg	VO/EV	12/12h
Levonogestrel + Etinilestradiol	Prevenção de sangramentos	0,15mg + 0,03mg	VO	1x ao dia
Omeprazol	Proteção gástrica	20mg/40mg	VO/EV	1x ao dia
Ondansetrona	Antiemético	8mg/8mg	VO/EV	8/8h
Bromoprida	Antiemético	10mg/10mg	VO/EV	8/8h
Metoclopramida	Antiemético	10mg/10mg	VO/EV	8/8h
Dexametasona	Antiemético	0,5 e 4mg/10mg	VO/EV	1x ao dia
Dipirona	Antitérmico	500mg/1g	VO/EV	SN até 8/8h
Paracetamol	Antitérmico	500mg e 750mg	VO	SN até 8/8h
Tramadol	Analgésico	50mg/100mg	VO/EV	SN até 6/6h
Morfina	Analgésico	10mg e 30mg/ 2mg e 10mg	VO/EV	SN até 6/6h

Legenda: VO: via oral; EV: endovenoso; h: hora; SN: se necessário; mg: miligramas.

Fonte: Guia Farmacoterapêutico HUWC 2013-2014 2ª Edição.

TABELA 3: Reações adversas relacionadas à citarabina. Incluída no protocolo “7+3”, adotado em um hospital universitário referência em onco-hematologia, para o tratamento de leucemia mielóide aguda não-promielocítica. Fortaleza, Ceará – 2015.

Órgão/sistema afetado	Reação Adversa
Sistema Nervoso Central	Febre
Dermatológico	Rash
Gastrointestinal	Inflamação anal
	Ulceração anal
	Anorexia
	Diarreia
	Mucosite
Hematológico	Náusea
	Vômito
Hematológico	Mielossupressão
Hepático	Disfunção hepática
	Elevação das transaminases
Local	Tromboflebite

Nota: Todas as reações descritas foram identificadas apresentam frequência não definida.

Fonte: *UpToDate: Drug information: Adverse Reactions Significant*

TABELA 4: Reações adversas relacionadas ao uso de daunorrubicina, utilizada no protocolo de indução “7+3”, adotado em um hospital universitário referência em onco-hematologia, para o tratamento de leucemia mielóide aguda não-promielocítica. Ceará – 2015.

Órgão/sistema afetado	Reação Adversa	Frequência
Cardiovascular	Anormalidades no Eletrocardiograma	>10%
Dermatológico	Alopecia; “Radiation recall”	>10%
Geniturinário	Pigmentação avermelhada da urina	>10%
Hematológico	Mielossupressão	1 a 10%
Dermatológico	Queimação no local de administração; descoloração da saliva; suor; lágrima	1 a 10%
Endócrina/metabólica	Hiperuricemia	1 a 10%
Gastrointestinal	Dor abdominal; ulceração gástrica;	1 a 10%
	Diarreia	1 a 10%

Fonte: *UpToDate: Drug information: Adverse Reactions Significant*.

As IMM potenciais foram identificadas, descritas e classificadas de acordo com o Índice de Risco (*Lexi-Comp Online*). Foi ainda descrita a gravidade da IMM e o evento adverso potencial gerado (Tabela 5).

Foram identificadas 18 IMM, sendo 77,8%(n=14), com “risco C”, 11,1%(n=2) classificada como “risco B” e 11,1%(n=2) com “risco D”. Quanto a gravidade a maioria das RAM 77,8% (n=14) foi classificada como moderada, 11,1%(n=2) como menor, e 11,1%(n=2) como maior. Quanto ao potencial para causar algum efeito adverso notou-se que das 18 IMM, houve 83,3%(n= 15). Destas, a mais prevalente foi a possibilidade de falha terapêutica decorrente da diminuição do efeito de um dos medicamentos (40%; n=6), seguida do risco de taquicardia e alteração de eletrocardiograma-ECG (26,7%; n=4).

TABELA 5: Interações medicamento-medimento potenciais, envolvendo os medicamentos utilizados no protocolo de indução “7+3” e terapias adjuvantes, padronizados em um hospital universitário referência em onco-hematologia, para o tratamento de leucemia mielóide aguda não-promielocítica. Fortaleza, Ceará – 2015.

Medicamentos	Descrição da interação	Risco	Gravidade	Evento adverso potencial
Levonorgestrel + Etinilestradiol X Fluconazol	Aumento da concentração sérica do Levonorgestrel + Etinilestradiol	B	Menor	*Potencialização do efeito do Levonorgestrel + Etinilestradiol
Paracetamol X Metoclopramida	Aumento da concentração sérica do paracetamol	B	Menor	Risco de toxicidade hepática
Daunorrubicina X Dexametasona	Diminuição da concentração sérica da daunorrubicina	C	Moderada	Falha terapêutica
Levonorgestrel + Etinilestradiol X Dexametasona	Diminuição da concentração sérica do ciclo 21	C	Moderada	Falha terapêutica (Risco de sangramento)
Fluconazol X Dexametasona	Aumento da concentração sérica da dexametasona	C	Moderada	*Potencialização da ação antiemética
Levofloxacino X Dexametasona	Aumento dos efeitos adversos das quinolonas	C	Moderada	Risco de ruptura do tendão ou tendinite
Ondansetrona X Dexametasona	Diminuição da concentração sérica da Ondansetrona	C	Moderada	Falha terapêutica (Risco de náusea e vômito)
Fluconazol X Metoclopramida	Aumento do intervalo QT	C	Moderada	Risco de taquicardia, alteração no ECG
Fluconazol X Omeprazol	Aumento da concentração sérica do Omeprazol	C	Moderada	*Potencialização da proteção gástrica
Ondansetrona X Metoclopramida	Aumento do intervalo QT	C	Moderado	Risco de taquicardia, alteração no ECG
Tramadol X Dexametasona	Diminuição da concentração sérica da Dexametasona	C	Moderada	Falha terapêutica (Risco de náusea e vômito)
Tramadol X Fluconazol	Aumento da concentração sérica do Fluconazol	C	Moderado	Risco de arritmias e hepatotoxicidade.
Tramadol X Metoclopramida	Potencialização dos efeitos tóxicos da Metoclopramida	C	Moderado	Risco de Síndrome Neuroléptica Maligna
Tramadol X Morfina	Potencialização do efeito tóxico de ambos	C	Moderado	Risco de depressão de SNC
Morfina X Dexametasona	Diminuição da concentração sérica da Morfina	C	Moderado	Falha terapêutica (Risco de dor)
Tramadol X Ondansetrona	Diminuição do efeito analgésico do Tramadol	C	Moderado	Falha terapêutica (Risco de dor)
Ondansetrona X Levofloxacino	Aumento do intervalo QT	D	Maior	Risco de taquicardia, alteração no ECG
Fluconazol X Levofloxacino	Aumento do intervalo QT	D	Maior	Risco de taquicardia, alteração no ECG

Legenda: *Poderiam beneficiar o paciente.

Fonte: *UpToDate: Lexi-Comp Online™ Interaction Analysis*.

O alopurinol e a citarabina não apresentaram interação descrita com nenhum dos medicamentos estudados, bem como a dipirona e a bromoprida, pois não constam nas bases de dados utilizadas na pesquisa, inexistindo informações sobre interações com os demais medicamentos estudados.

A análise revelou a ocorrência de duas incompatibilidades, uma entre a daunorrubicina e a dexametasona e outra entre a daunorrubicina e a levofloxacino. Ambas incompatibilidades físicas. Como resultado da incompatibilidade entre a daunorrubicina e a dexametasona ocorre turvação e precipitação após a mistura em “Y” ou na mesma bolsa. Na incompatibilidade entre a daunorrubicina e o levofloxacino ocorre turvação após a mistura em “Y” (tabela 6).

TABELA 6: Incompatibilidades envolvendo os medicamentos utilizados no protocolo de indução “7+3” e terapias adjuvantes, padronizados em um hospital universitário referência em onco-hematologia, para o tratamento de leucemia mielóide aguda não-promielocítica. Fortaleza, Ceará – 2015.

Medicamentos	Tipo da incompatibilidade	Achado	Administração
Daunorrubicina X Dexametasona	Física	Turvação e precipitação após mistura	Em Y/ Mesma bolsa
Daunorrubicina X Levofloxacino	Física	Turvação após mistura	Em Y

Fonte: Micromedex® Healthcare Series: Compatibilidade IV.

Partindo da análise da lista de fármacos do protocolo “7+3” e dos protocolos adjuvantes, somados aos achados sobre RAM, IMM e incompatibilidade, foi elaborada a proposta de um plano terapêutico para LMA não-promielocítica, com o objetivo de reduzir os efeitos adversos e riscos da farmacoterapia (Quadro 1).

O modelo de plano terapêutico é apresentado como uma proposta de aprazamento de fármacos que minimizam os riscos identificados na pesquisa.

O protocolo proposto não recomenda a administração simultânea da dexametasona com a daunorrubicina devido à possibilidade de diminuição do efeito do antracíclico em questão. A simultaneidade no uso da dexametasona com o levonorgestrel + etinilestradiol, é também evitada, pois, pode haver diminuição do efeito do levonorgestrel + etinilestradiol podendo expor a paciente à sangramentos transvaginais¹⁸.

Também não se recomenda a utilização simultânea da dexametasona com o Levofloxacino em virtude do risco de surgimento dos efeitos tóxicos das quinolonas, tais como tendinite e erosão de cartilagem¹⁹.

Outro evento adverso evitado no protocolo é o associado ao uso concomitante de dexametasona com ondansetrona, podendo gerar diminuição da concentração sérica da ondansetrona e consequentemente diminuindo a sua ação antiemética expondo o paciente, caso usados simultaneamente, ao surgimento de náuseas e vômitos²⁰. Além do mais, quando for necessário associar dexametasona e morfina, separar os horários de administração, para reduzir a possibilidade de que ocorra diminuição da concentração sérica da morfina e consequentemente diminuição do efeito analgésico e não controle da dor²¹.

Em relação ao tramadol, também não se recomenda a administração concomitante com a morfina, podendo haver potencialização dos efeitos tóxicos de ambos, principalmente, aumentando-se o risco de depressão do Sistema Nervoso Central²². A associação do tramadol com

QUADRO I: Modelo de plano terapêutico para tratamento de indução para leucemia mielóide aguda não-promielocítica, em hospital universitário referência em onco-hematologia. Ceará – 2015.

Medicamento/ Posologia	Manhã				Tarde				Noite			
	Antes do Café		Depois do Café		Antes do Almoço		Depois do Almoço		Antes do Jantar		Depois do Jantar	
	Quant	Hora	Quant	Hora	Quant	Hora	Quant	Hora	Quant	Hora	Quant	Hora
Omeprazol 40mg - 1x	1	6h										
Alopurinol 300mg- 1x									1	18h		
Levofloxacino 500mg - 1x									1	18h		
Fluconazol 200mg - 12/12h			1	8h							1	20h
Levonogestrel + Etinilestradiol 0,15mg + 0,03mg - 1x									1	18h		
Ondansetrona 8mg - 8/8h			1	8h			1	16h				24h
Metoclopramida 10mg - 8/8h	1	6:30h					1	14:30h		1	22:30h	
Dexametasona 10mg - 1x			1	9h								
Daunorrubicina 90mg/m ² - 1x (D1 ao D3)				10h								
Citarabina 100mg/m ² - Infusão Contínua (D1 ao D7)				11h								
Tramadol 100mg – Até 6/6h SN	Não aprazar para o mesmo horário da Dexametasona. Intervalo de no mínimo 1h.											
Morfina 10mg - Até 6/6h SN	Não aprazar para o mesmo horário da Dexametasona. Intervalo de no mínimo 1h.											
Dipirona 500mg – Até 8/8h SN												
Paracetamol 500mg - Até 8/8h SN	Não aprazar para o mesmo horário da Metoclopramida. Intervalo de no mínimo 1h.											

Legenda: SN: se necessário; h: hora; mg: miligrama; Quant.: quantidade.

a metoclopramida pode levar a uma potencialização dos efeitos tóxicos da metoclopramida, em especial, o risco de surgimento da Síndrome Neuroléptica Maligna²³. Já em associação com a ondansetrona, o tramadol pode ter redução de seu efeito analgésico podendo contribuir para o não controle da dor²⁴. Vale destacar também que caso seja necessária a utilização de tramadol, deve ser considerada a possibilidade de incremento na dose de medicamentos antieméticos, visto que pode ocorrer diminuição da concentração sérica da dexametasona com a associação, podendo levar ao surgimento de náuseas e vômitos¹⁸.

A ondansetrona quando em uso concomitante tanto com o levofloxacino quanto com a metoclopramida pode aumentar o intervalo da onda QT resultando em risco de taquicardia e alterações no eletrocardiograma (ECG). De forma similar, a associação da ondansetrona com o fluconazol, levofloxacino ou metoclopramida, pode resultar também no mesmo aumento do intervalo da onda QT²⁵.

O paracetamol geralmente é incluído na prescrição como sintomático e utilizado quando necessário. Desta forma, caso seja preciso utilizá-lo, recomenda-se não aprazar para o mesmo horário da metoclopramida.

Diante do exposto, este modelo além de subsidiar o aprazamento dos medicamentos prescritos poderá sinalizar condutas e ajudar na monitorização dos eventos adversos. Tornar-se-á viável prever o aparecimento de reações adversas frequentes envolvendo os medicamentos do estudo, bem como, evitar interações medicamentosas potenciais e incompatibilidades. Essas ações irão contribuir de forma que a equipe multiprofissional preste uma assistência de melhor qualidade ao paciente onco-hematológico podendo contribuir para a diminuição dos eventos adversos.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstra, de forma prática, a aplicação do conhecimento clínico do farmacêutico na elaboração de planos terapêuticos, podendo contribuir para a redução da morbi-mortalidade associada ao uso de fármacos. No tocante a atividade do farmacêutico clínico em unidade de onco-hematologia, a adoção do protocolo sugerido, possivelmente contribuirá para minimizar os efeitos adversos da farmacoterapia e promover maior praticidade e segurança para o processo assistencial.

Dessa forma, o modelo terapêutico proposto poderá ser incorporado ao protocolo clínico já existente na instituição para o provimento de uma assistência mais segura e efetiva. Este protocolo pode também auxiliar outras instituições que prestam assistência em onco-hematologia e estimular o desenvolvimento de estudos semelhantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ziogas DC, Voulgarelis M, Zintzaras E. A network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly. *Clin Ther*. 2011;33(3):254-79.
2. Bello C, Yu D, Komrokji RS, Zhu W, Wetzstein GA, List AF, et al. Outcomes after induction chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2011;117(7):1463-9.
3. Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, Weinberg V, Brunner K, Obrecht JP, et al. Treatment of acute myelocytic leukemia: a study by cancer and leukemia group B. *Blood*. 1981;58(6):1203-12.
4. Wang J, Yang YG, Zhou M, Xu JY, Zhang QG, Zhou RF, et al. Meta-analysis of randomised clinical trials comparing idarubicin + cytarabine with daunorubicin + cytarabine as the induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. *PLoS One*. 2013;8(4):e60699.
5. Stein EM, Tallman MS. Remission induction in acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2012;96(2):164-70.
6. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1249-59.
7. Valcarcel D, Montesinos P, Sanchez-Ortega I, Brunet S, Esteve J, Martinez-Cuadron D, et al. A scoring system to predict the risk of death during induction with anthracycline plus cytarabine-based chemotherapy in patients with de novo acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2012;118(2):410-7.
8. Jones R, Pipas JM, Kritiz AD. Tumor lysis syndrome provides evidence for dose-intense response for corticosteroids in polymphocytic leukemia. *Blood*. 1993;81(4):1107.
9. Chan A, Shih V, Chiang J, Chew L, Tay K, Quek R, et al. Clinical pharmacy services and research for lymphoma patients at a cancer center. *J Oncol Pharm Pract*. 2013;19(1):24-30.
10. UpToDate, Inc. Wolters Kluwer Health. Wolters Kluwer. Disponível em: <http://www.uptodate.com/crslq/interact/frameSet.jsp>. [Acesso em 13 de janeiro de 2015 às 16:00 horas].
11. Drugdex System. Greenwood Village: Thomson Micromedex® Healthcare Series 20: Compatibilidade IV, 2015. Disponível em: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/911F05/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/4B2C17/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindIVCompatibility?navitem=topIV&isToolPage=true. [Acessado em 08 de janeiro de 2015 às 9:00 horas].
12. Universidade Federal do Ceará. Comissão de Farmácia e Terapêutica HUWC/MEAC. Guia Farmacoterapêutico: 2013-2014 HUWC-MEAC / organização, – 2. ed. – Fortaleza: [s.n.], 2013. Néri, EDR, Campos, T.A., Vasconcelos, H.C.A. Disponível em: http://www.huwc.ufc.br/arquivos/biblioteca_cientifica/1369015728_43_0.pdf.
13. Universidade Federal do Ceará. Serviço de Hematologia, Protocolos e Diretrizes Terapêuticas. Leucemia Mielóide Aguda, Protocolo de Indução 7+3. Disponível em: http://www.huwc.ufc.br/arquivos/biblioteca_cientifica/File/DIM/PROTOCOLOS%20CLINICOS%20HUWC/hematologia/lmainducaoprocolo-7mais3.pdf.
14. Lexi-Comp Online™. UpToDate, Inc. Wolters Kluwer Health. Wolters Kluwer. Disponível em: <http://www.uptodate.com/crslq/interact/frameSet.jsp>. [Acesso em 13 de janeiro de 2015 às 15:30 horas].
15. Lee J, Han H, Ock M, Lee SI, Lee S, Jo MW. Impact of a clinical decision support system for high-alert medications on the prevention of prescription errors. *Int J Med Inform*. 2014;83(12):929-40.
16. Grille S, Guadagna R, Boada M, Irigoien V, Stevenazzi M, Guillermo C, et al. [Cytarabine and skin reactions in acute myeloid leukemia]. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(6):535-8.
17. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4189-98.
18. Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, Fischer V, Gan L, Grimm S, et al. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective. *Drug Metab Dispos*. 2003;31(7):815-32.

19. Seeger JD, West WA, Fife D, Noel GJ, Johnson LN, Walker AM. Achilles tendon rupture and its association with fluoroquinolone antibiotics and other potential risk factors in a managed care population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(11):784-92.
20. Ho RH, Kim RB. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(3):260-77.
21. Kivisto KT, Niemi M, Fromm MF. Functional interaction of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004;18(6):621-6.
22. Worthley LI. Clinical toxicology: part I. Diagnosis and management of common drug overdose. *Crit Care Resusc.* 2002;4(3):192-215.
23. Fisher AA, Davis MW. Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake-inhibitors-metoclopramide interaction. *Ann Pharmacother.* 2002;36(1):67-71.
24. Vale C, Oliveira F, Assuncao J, Fontes-Ribeiro C, Pereira F. Co-administration of ondansetron decreases the analgesic efficacy of tramadol in humans. *Pharmacology.* 2011;88(3-4):182-7.
25. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol Rev.* 2010;62(4):760-81.