

Intervenções farmacêuticas na oncologia pediátrica: revisão integrativa da literatura

Pharmaceutical interventions in pediatric oncology: integrative literature review

Intervenciones farmacéuticas en oncología pediátrica: revisión integrativa de la literatura

Recebido: 14/02/2023 | Revisado: 27/02/2023 | Aceitado: 02/03/2023 | Publicado: 07/03/2023

Isla Millena Batista dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9031-7954>
Universidade Estadual de Feira de Santana, Brasil
E-mail: isla_milena@hotmail.com

Kaio Vinicius Freitas de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-9109>
Universidade Estadual de Feira de Santana, Brasil
E-mail: kvfandrade@uefs.br

Resumo

Esta revisão integrativa da literatura objetivou reunir e analisar evidências sobre intervenções farmacêuticas (IF) na oncologia pediátrica e sua aceitação pela equipe multiprofissional de terapia antineoplásica. As buscas foram realizadas nas bases PubMed, EMBASE e no Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), além disso, buscas manuais complementares foram realizadas no Google Acadêmico. Foram incluídos 24 estudos sem restrição de idioma e de data de publicação. As IF mais frequentes foram: ajuste de dose/ posologia, orientação farmacêutica, necessidade de tratamento adicional, ajuste de taxa de infusão e diluição, alternativa terapêutica mais adequada, avaliação da efetividade do tratamento, suspensão do medicamento, conciliação medicamentosa e mudança de terapia. Os medicamentos antineoplásicos mais envolvidos nas IF foram metotrexato e vincristina e para tratamento de suporte: ondansetrona e sulfametoxazol+trimetoprima. A aceitabilidade das IF variou de 81 a 100%. Os resultados evidenciam o papel do farmacêutico clínico na prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados aos medicamentos na oncologia pediátrica.

Palavras-chave: Serviço de farmácia clínica; Farmacêuticos clínicos; Oncologia; Pediatria.

Abstract

This integrative literature review aimed to gather and analyze evidence on pharmaceutical interventions (PI) in pediatric oncology and their acceptance by the multidisciplinary team of antineoplastic therapy. The searches were carried out in PubMed, EMBASE and in the Regional Portal of the Virtual Health Library (BVS), in addition, complementary manual searches were carried out in Google Scholar. We included 24 studies without language and publication date restrictions. The most frequent PI were: dose/dosage adjustment, pharmaceutical guidance, need for additional treatment, adjustment of infusion and dilution rate, most appropriate therapeutic alternative, evaluation of treatment effectiveness, drug suspension, medication conciliation and therapy change. The anticancer drugs most involved in PI were etoposide and vincristine and for supportive treatment: ondansetron and sulfamethoxazole+trimethoprim. The acceptability of the PI ranged from 81 to 100%. The results evidence the role of the clinical pharmacist in the prevention, identification and resolution of drug-related problems in pediatric oncology.

Keywords: Clinical pharmacy service; Clinical pharmacists; Oncology; Pediatrics.

Resumen

Esta revisión integrativa de la literatura tuvo como objetivo recopilar y analizar evidencias sobre las intervenciones farmacéuticas (IP) en oncología pediátrica y su aceptación por parte del equipo multidisciplinario de terapia antineoplásica. Las búsquedas se realizaron en PubMed, EMBASE y en el Portal Regional de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), además, se realizaron búsquedas manuales complementarias en Google Scholar. Se incluyeron 24 estudios sin restricciones de idioma y fecha de publicación. Los IF más frecuentes fueron: dosis/ajuste de dosis, orientación farmacéutica, necesidad de tratamiento adicional, ajuste de la tasa de infusión y dilución, alternativa terapéutica más adecuada, evaluación de la efectividad del tratamiento, suspensión del fármaco, conciliación de medicamentos y cambio de terapia. Los fármacos anticancerígenos más implicados en la FI fueron etopósido y vincristina y como tratamiento de soporte: ondansetron y sulfametoxazol+trimetoprima. La aceptabilidad del IF varió de 81 a 100%. Los resultados evidencian el papel del farmacéutico clínico en la prevención, identificación y resolución de problemas relacionados con medicamentos en oncología pediátrica.

Palabras clave: Servicio de farmacia clínica; Farmacéuticos clínicos; Oncología; Pediatría.

1. Introdução

Câncer ou neoplasia maligna é uma nomenclatura que identifica um grupo de doenças caracterizado pela rápida proliferação desordenada de células anormais que podem afetar partes específicas do corpo ou se espalhar para outros órgãos, em um processo conhecido como metástase (WHO, 2022). No Brasil e no mundo, casos de câncer são diagnosticados com frequência na população pediátrica. De acordo com dados Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2020), no triênio 2020-2022, os casos de neoplasias na população pediátrica esperados são 8460, sendo 4310 no sexo masculino e 4150 no sexo feminino. É importante destacar que os tumores mais comuns na infância e adolescência são leucemias, linfomas e câncer cerebral (INCA, 2022).

O tratamento para o câncer na pediatria pode ser realizado através de cirurgia, quimioterapia antineoplásica (QT), radioterapia e imunoterapia, de forma individual ou em associação (Cicogna et al., 2010). Destes, a QT é o tratamento mais comum no câncer infantil, porém é responsável por vários efeitos indesejáveis (Brateibach et al., 2013), sendo que esse fator pode dificultar a adesão ao tratamento e ocasionar redução da eficácia dos antineoplásicos (Ali et al., 2020). Além disso, esses pacientes são geralmente polimedicados, com medicamentos para o câncer, terapia farmacológica de suporte e fármacos para tratamento de doenças preexistentes (Hong et al., 2019) tornando a terapia ainda mais complexa. Outro problema que pode afetar pacientes oncológicos pediátricos são os erros de medicação que é qualquer problema evitável que leve ao uso inadequado de medicamentos que pode estar relacionado a falha na comunicação (Anacleto et al., 2010). Esse fato foi evidenciado por Rinke e cols. (2007) em pesquisa realizada nos Estados Unidos, que identificou 29.802 notificações de erros de medicação com pacientes menores de 18 anos, sendo 310 relacionados à QT.

Problemas relacionados aos medicamentos (PRM) podem ter maior impacto na oncologia pediátrica, em decorrência da maior vulnerabilidade dessa população, dos riscos inerentes ao câncer e da complexidade da QT (Hamel et al., 2017). Em geral, a farmacoterapia para pacientes pediátricos é complexa, pois, a imaturidade fisiológica pode dificultar o estabelecimento de doses, predispor a riscos toxicológicos, interações medicamentosas e requerer o uso *off label* de medicamentos (Magalhães, 2013).

Sendo assim, verifica-se que a oncologia pediátrica é uma área complexa que requer atuação multidisciplinar e o farmacêutico como parte integrante da equipe multiprofissional de terapia antineoplásica (EMTA) (Resolução n. 220, 2004). Esse profissional é responsável pelo preparo da QT e também pode atuar sobre os PRMs através de IF, que consistem em ações planejadas, documentadas e realizadas em conjunto com os demais profissionais de saúde, visando prevenir e/ou solucionar problemas ligados a terapia medicamentosa (Ivama, et al., 2002).

Diante da importância do farmacêutico clínico na oncologia pediátrica, o presente estudo tem como objetivo reunir e analisar evidências sobre IFs na oncologia pediátrica e descrever a frequência de aceitação pela EMTA.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, um método que reúne e sintetiza evidências sobre um tema de forma sistemática e ordenada, com o objetivo de aprofundar o conhecimento sobre o assunto estudado (Mendes, et al., 2008). Os passos para realização desta revisão foram: 1) identificação do tema e definição da questão de pesquisa; 2) definição da estratégia de busca e critérios de inclusão e exclusão dos estudos; 3) realização das buscas na literatura, seleção dos estudos e extração dos dados; 4) categorização dos estudos conforme o nível de evidência; 5) análise e interpretação dos resultados; 6) apresentação da revisão (Mendes, et al., 2008).

A questão de investigação foi formulada com base no acrônimo PICO, no qual P refere-se ao paciente ou problema (pacientes oncológicos pediátricos); I, a intervenção que deseja investigar (intervenção farmacêutica); C, controle ou

comparação (ausência da intervenção ou sem comparador) e O desfecho (em inglês, *outcome*) - otimização do tratamento farmacológico. Obtendo-se a seguinte questão: Quais intervenções farmacêuticas na oncologia pediátrica estão descritas na literatura?

As buscas foram realizadas no período de fevereiro à maio de 2021 nas bases de dados Embase, PubMed e no Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). De forma complementar, utilizou-se o Google Acadêmico para buscas manuais. Utilizaram-se os seguintes Descritores em Ciências e Saúde (DeCs/MeSH) para buscas na BVS e PUBMED: farmacêutico, pediatria e oncologia. Para as buscas na Embase foram empregados: “cuidados farmacêuticos”, “farmácia clínica”, oncologia, “terapia do câncer”, “tratamento do câncer”, pediatria, criança e “câncer infantil”. Todos os descritores foram interligados pelo operador booleano AND e para conectar o singular, plural e descritores nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizou-se o OR. Nos termos compostos, utilizaram-se aspas para garantir a inclusão de publicações contendo a expressão e não os termos separadamente. Sendo importante destacar que as buscas foram validadas pelo revisor 1 validadas pelo revisor 2.

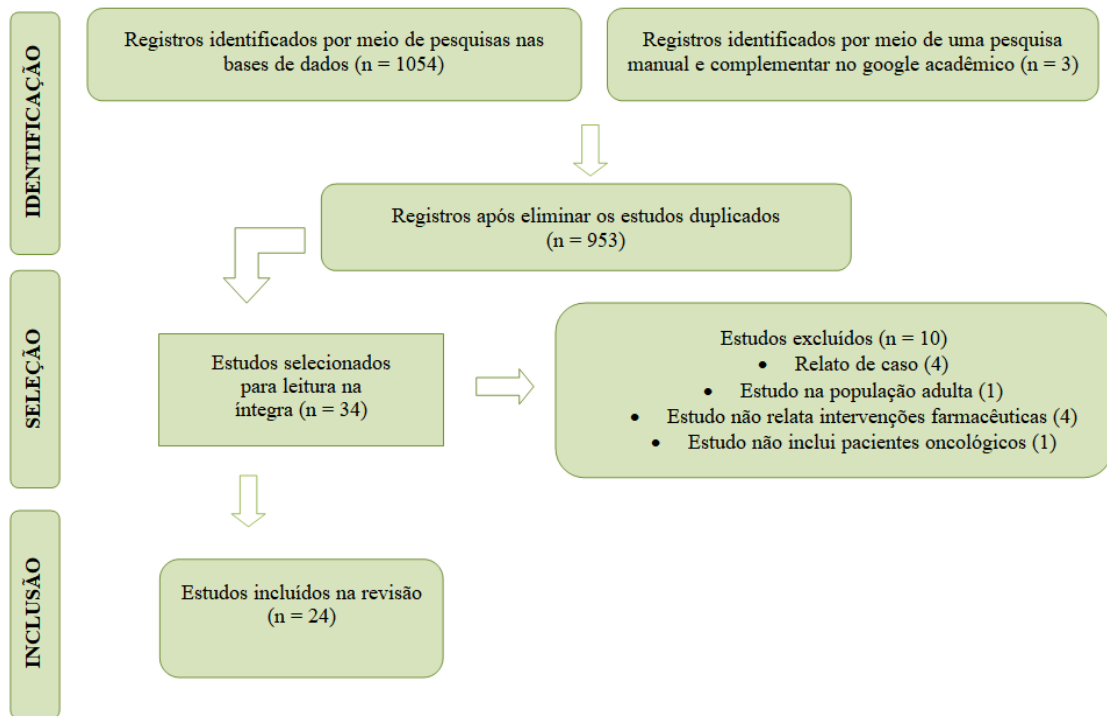
Os critérios de inclusão dos estudos na revisão foram: abordar intervenções farmacêuticas na oncologia pediátrica, publicações nos idiomas inglês, português e espanhol, sem restrição de data de publicação. Os critérios de exclusão foram: publicações duplicadas, estudos que não abordem a temática de interesse, revisão de literatura, relato de caso e estudos exclusivamente na população adulta. Em seguida, para a seleção das publicações, foi realizada a leitura dos títulos e resumos e após esta etapa, procedeu-se à leitura do texto completo das publicações selecionadas. Esse processo foi realizado por dois revisores, sendo executado por um e avaliado por outro. A pesquisa foi conduzida nos meses de junho a setembro de 2022.

Utilizando o *Microsoft Excel* foram coletadas dos estudos as seguintes informações: autor, ano da publicação, local, período e desenho do estudo, tipo de publicação, número de participantes, intervenções realizadas, intervenção mais relatada, percentual de aceitabilidade das intervenções, medicamentos envolvidos. A padronização da nomenclatura das IFs ,quando possível, baseou-se no estudo de Ribeiro et al. (2015).

3. Resultados e Discussão

Foram recuperados 1054 estudos, sendo 852 na Embase, 153 no PubMed e 67 no Portal da BVS . Por meio das buscas manuais no Google Acadêmico foram selecionados 3 estudos. Foram excluídos 104 estudos duplicados, restando 953 publicações para leitura do título e resumo. Após essa pré-seleção, foram excluídos 919 estudos, restando 34 estudos elegíveis para leitura do texto completo. Nessa última etapa, foram excluídos 10 estudos, sendo quatro relatos de caso, um realizado com população adulta, quatro estudos sem descrição das IF e um estudo que não incluiu pacientes oncológicos, obtendo-se 24 publicações selecionadas para a revisão (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da seleção das publicações para a revisão integrativa.



Fonte: Autores (2022).

Por meio de integrativa da literatura, o presente estudo pesquisou de forma inovadora evidências sobre IF na oncologia pediátrica. As IFs mais relatadas nos 24 estudos revisados foram: ajuste de dose/ posologia (n=2), orientação farmacêutica (n=6), necessidade de tratamento adicional (n=3), ajuste de taxa de infusão e diluição (n=1), alternativa terapêutica mais adequada (n=2), avaliação da efetividade do tratamento (n=1), suspensão do medicamento (n=1), conciliação medicamentosa (n=3), mudança de terapia (n=1) e terapêutica (n=1) e em 3 estudos não foi abordada a IF mais frequente. Os estudos incluídos na revisão encontram-se sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1 - Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Autor/ano	Local do estudo	Período do estudo	Tipo de publicação	Tipo de estudo	Nº de participantes	Nº Intervenções e aceitação	Intervenção mais relatada	Intervenções realizadas	Medicamentos	País
Adbelhadi, et al., 2010	Centro de tratamento de câncer	2006 á 2009	Resumo	Estudo observacional descritivo	4000 pacientes aproximadamente	5641; não relatado	Terapêutica	Terapêutica, segurança, garantia de qualidade, orientação farmacêutica, esclarecimento de pedidos e alteração de forma farmacêutica.	Metotrexato, mercaptopurina, etoposídeo, doxorubicina, citarabina, ondasentrona, ampicacina, piperacilina e tazobactam, filgrastim e vancomicina.	Jórdania
Agnol, et al., 2021	Hospital das clínicas de Porto Alegre	Julho de 2017 a junho de 2019	Artigo	Estudo transversal retrospectivo	194 pacientes/ 4573 prescrições	244; 92,2%	Necessidade de tratamento adicional	***Necessidade de tratamento adicional, interação medicamentosa, medicamento inadequado, medicamento desnecessário duplicidade terapêutica, ajuste de dose/posologia, alteração de forma farmacêutica, alternativa terapêutica mais adequada disponível, ajuste de diluição, conciliação medicamentosa, identificação de reação adversa, ajuste de diluição, avaliação de erro de prescrição, avaliação de eficácia do tratamento.	Mercaptopurina, filgratim, metotrexato, tretinoína, ciclofosfamida, dasatinib, hidroxiureia, imatinib, miotano, temozolomida, tioguanina, pegaspargase, etoosideo e vincristina.	Brasil
Ali, et al., 2020	Hospital no Paquistão	17 de março de 2017 á 16 de Julho de 2017	Artigo	Estudo observacional descritivo	980 pacientes	1665; 91,5%	Conciliação medicamentosa	Conciliação medicamentosa, ajuste de dose deferiprona e hidroxiureia, intervenções relacionadas ao cuidado perfil genômico, cuidados de suporte (efeitos colaterais e identificação e gerenciamento de toxicidades) e orientação farmacêutica.	Rituximabe, Bendamustina, citarabina,metotrexato, mercaptopurina, doxorubicina,daunorrubicina, idarrubicina, ciclofosfamida, procarbazina, dacarbazina, etoposideo, prednisolona, vincristina, vimblastina asparaginase, PEG-asparaginase, difenidramina, paracetamol, hidrocortisona,Fator estimulador de colônias de granulócitos, Interleucina-11, ondasentrona e ganisetrona.	Paquistão
Bauters, et al., 2010	Não relatado	Não relatado	Resumo	Estudo descritivo	Não relatado	383; 93,95%	mudança de terapia	mudança de terapia, interrupção da terapia, esclarecimento de prescrições, substituição e adição de medicamento.	Antiinfeciosos, drogas para o sistema nervoso central e medicamentos para o trato alimentar e metabolismo.	Bélgica
Bradley, 2018	Hospital infantil no colorado	Não relatado	Resumo	Estudo descritivo	Não relatado	19; não relatado	Não relatado	Orientação farmacêutica, interação medicamentosa e	Não relatado	Estados Unidos América (EUA)

revisão de prescrição										
Defoe, et al., 2018	Hospital infantil de Alberta	4 meses	Artigo	Estudo descritivo	272 pacientes	1021; não relatado	Conciliação medicamentosa	Conciliação medicamentosa, documentar no prontuário do paciente, aconselhamento ao paciente de quimioterapia, criação de auxílios para adesão, informações sobre medicamentos a equipe e familiares, avaliação da adesão, identificar e resolver problemas relacionados a medicamentos, reconciliação medicamentosa e monitoramento terapêutico.	Não relatado	Canadá
Desnoyer, et al., 2012	Hospital Francês	Não relatado	Resumo	Estudo descritivo	6 pacientes	47; não relatado	Alternativa terapêutica mais adequada	Alternativa terapêutica mais adequada, orientação farmacêutica, otimização do método de administração e adesão	Não relatado	França
Falzon, et al., 2019	Centro de Oncologia Sir Anthony Mamo	Não relatado	Artigo	Estudo transversal prospectivo	325 atendimentos	867; não relatado	Orientação farmacêutica	Orientação farmacêutica, ajuste de dose, monitoramento farmacoterapêutico, sem indicação de medicamento, sem medicamento apesar de indicação, prescrição incompleta, identificação reações adversas e interação medicamentosa, regime posológico incorreto, via de administração inadequada e forma farmacêutica inadequada.	Não relatado	Malta
Fentie & Hailu, 2020	Hospital pediátrico de hematologia e oncologia	Novembro de 2018 a junho 2019	Resumo	Estudo transversal	206 pacientes	285; 93,5%	Suspensão do medicamento	Ajuste de dose, suspensão de medicamento, não adesão identificação de reação adversa.	Não relatado	Etiópia
Gebi, et al., 2018	Hospital na Alemanha	3 meses	Resumo	Estudo descritivo	9 pacientes	76; Não relatado	Não relatado	Ajuste de posologia/doses, identificação de reações adversas, interação medicamentosa e medicamento inadequado.	Dimenidrato, granisetrona, metamizol	Alemanha

Hamel, et al., 2017	Hospital de oncologia Francês	Junho de 2014 a agosto de 2015	Artigo	Estudo observacional	10214 prescrições	90; não relato	Ajuste de dose	Medicamento inadequado ou em não conformidade com os protocolos, ajuste de dose, interação medicamentosa, substituição de via de administração, intervalo entre tratamentos incorretos, ajuste de diluição, necessidade de tratamento adicional e medicamento desnecessário.	Etoposídeo, vincristina, ifosfamida, carboplatina,	França
Him, et al., 2017	Hospital de Hong Kong	Abril a dezembro de 2015	Resumo	Estudo descritivo retrospectivo	155 pacientes/ 481 prescrições	314; 97,5%	Efetividade do tratamento	Identificação de problemas relacionados há efetividade do tratamento, reação adversa e custo do tratamento.	Não relatado	China
Kim, et al., 2021	Hospital infantil na Coreia	2017	Artigo	Estudo descritivo retrospectivo	381 pacientes	2361; 97,2%	Necessidade de tratamento adicional	Necessidade de tratamento adicional, ajuste de dose, ajuste de diluição, redução de custo do tratamento, medicamento desnecessário, tempo de uso do medicamento inadequado.	Citarabina, metotrexato, vincristina, ciclofosfamida, etoposídeo, palonosetron, sulfametoaxol+trimetoprina, dexrazoxano, imunoglobulina e mesna	Coréia do Sul
Morales, et al., 2015	Hospital no Chile	Agosto de 2012 a junho de 2014	Resumo	Descritivo	704 prescrições	163; 100%	Ajuste de taxa infusão e diluição	Ajuste de dose, mudança de aprazamento, ajuste de diluição e taxa de infusão	Medicamentos citostático	Chile
Penha, et al., 2020	Hospital público de oncologia brasileiro	Julho á outubro de 2017	Artigo	Estudo transversal prospectivo	197 pacientes	236; não se aplica	Conciliação medicamentosa	Conciliação medicamentosa	Ondasentrona, dipirona, dexametasona, metotrexato, fluconazol, vincristina, doxorubicina, folinato de cálcio e fenitofina.	Brasil
Ramadaniati, et al., 2014	Hospital de ensino pediátrico da Austrália	setembro de 2011 a agosto de 2012	Artigo	Observacional prospectivo	441 pacientes	195; 91,4%*	Alternativa terapêutica mais adequada	Orientação farmacêutica, alternativa terapêutica mais adequada, histórico de medicação, manejo de reações adversas e erro de medicação e esclarecimento nos pedidos de medicamentos, ajuste de dose/posologia, necessidade de tratamento adicional, medicamento desnecessário, substituição da via de administração, interação medicamentosa.	Não relatado	Austrália

Ramadaniati, et al., 2016	Hospital de ensino pediátrico da Austrália	33 dias	Artigo	Observacional prospectivo	1028 pacientes	359;100%	Orientação farmacêutica	Orientação farmacêutica, alternativa terapêutica mais adequada, histórico de medicação, prevenção de reações adversas ou erro de medicação, ajuste de dose, substituição da via de administração e necessidade de tratamento adicional.	Antiinfeciosos, gastrointestinais, antineoplásicos citotóxicos, imunossupressores, antibióticos, antieméticos, mercaptopurina, tretinoína, asparaginase, mesna, folinato de cálcio e fator estimulador de colônias.	Austrália
Silva, et al., 2015	Hospital no Chile	Não relatado	Resumo	Descritivo	29 pacientes/540 prescrições	179; não relatado	Orientação farmacêutica	Orientação farmacêutica, prevenção, detecção e tratamento de reação adversa a medicamento, necessidade de tratamento adicional, ajuste de dose/posologia e interação medicamentosa.	Não relatado	Chile
Spager, et al., 2015	Hospital de Copenhage	1 de março 2014 a 28 de fevereiro de 2015	Resumo	Descritivo	3253 prescrições	não relatado; 95%	Não relatado	Revisão dos medicamentos, contato com o prescritor em caso de prescrição inapropriada (erros de dose, duração do tratamento incorreto)	Não relatado	Dinamarca
Taylor, et al., 1999	Hospital de Toronto	4 de julho a 5 de outubro de 1995	Artigo	Estudo descritivo prospectivo	58 pacientes	177; 81%	Ajuste de dose/posologia	Orientação farmacêutica, ajuste de dose/posologia, recomendação para iniciar ou reiniciar o tratamento medicamentoso, medicamento desnecessário, necessidade de tratamento adicional, alternativa terapêutica mais adequada.	Não relatado	Canadá
Tuffaha & Koopmans, 2011	Centro especializado em câncer da Jordânia	1 de Janeiro de 2008 e 31 de Dezembro de 2008	Artigo	Estudo descritivo prospectivo	37.784 pacientes-dia por 1 ano	2612; 97%**	Orientação farmacêutica	Reações adversas a medicamentos, avaliação de dose, avaliação da dose quimioterapia, interação droga/droga, interação droga/alimento, interação droga/laboratório, recomendações da terapia medicamentosa, intercambialidade de medicamentos, duplicidade terapêutica, avaliação farmacocinética, ajuste de dose, consulta de dor, ajuste de	Amicacina, piperacilina+tazobactam, vancomicina, sulfametoxazol+ trimetropina e filgrastim	Jordânia

								diluição, esclarecimento de pedidos, orientação farmacêutica.		
Tuffaha, et al., 2011	Centro especializado em câncer da Jordânia	1 de Janeiro de 2010 a 31 de Dezembro de 2010	Artigo	Estudo descritivo	Não relatado	939; não relatado	Orientação farmacêutica	Esclarecimento de pedidos, avaliação da quimioterapia, avaliação dos não quimioterápicos, interação medicamentosa, identificar reações adversas, identificar erros de medicação, alterar medicamento quimioterápico, alterar medicamento não quimioterápico, orientação farmacêutica.	Vincristina, mercaptopurina, metotrexato, sulfametoxazol+trimetropina, ondasetrona, dexametasona, etoposídeo,loratadina, filgastrim, ciclofosfamida	Jordânia
Yismaw,et al., 2020	Hospital especializado na Etiópia	25 de junho a 25 de outubro de 2018	Artigo	Estudo observacional prospectivo	156 pacientes	242; 92,15%	Necessidade de tratamento adicional	Medicamento desnecessário, necessidade de tratamento adicional, ajuste de dose/ posologia, alternativa terapêutica mais adequada, monitoramento, alteração na forma farmacêutica.	Sulfametoxazol+ trimetropina, metotrexato, vincristina,ondasetrona, metoclopramida.	Etiópia
Zimmer, et al., 2015	Hospital universitário	Não relatado	Artigo	Estudo de intervenção prospectivo controlado	64 participantes	20; não se aplica	Orientação farmacêutica	Orientação farmacêutica	Agentes antineoplásicos orais	Alemanhã

* A taxa de aceitação se refere aos setores de cuidados paliativos., unidade de terapia intensiva, oncologia médica, oncologia pediátrica, cirurgia e transplante de medula óssea. ** A taxa de aceitação se refere aos setores de medicina geral, cirurgia geral e hematologia/oncologia. *** IFs foram realizadas de acordo com as causas dos PRMs. Fonte: Autores (2022).

Com base nos dados coletados foi possível perceber que a IF mais frequente nos estudos avaliados foi a orientação farmacêutica, corroborando com os achados de Pinho e cols (2016), revisão que analisou atenção farmacêutica a pacientes oncológicos adultos e pediátricos e apontaram o aconselhamento farmacêutico como IF mais prevalente, ratificando o papel do farmacêutico clínico na educação de pacientes e seus cuidadores para o uso racional desses fármacos.

Além disso, o farmacêutico pode orientar o preparo e administração adequada de medicamentos que não estão disponíveis em formas farmacêuticas líquidas para os pacientes que não podem ingerir comprimidos e cápsulas (Lam, 2011). Outro benefício dessa IF é que ela pode contribuir para aumentar a adesão ao tratamento, melhorando assim os resultados. Um estudo de Zimmer e cols. (2015) evidenciou que a orientação farmacêutica contribuiu para melhorar o entendimento sobre o manejo de medicamentos orais em oncologia pediátrica, reduzindo significativamente os déficits de conhecimento.

A conciliação medicamentosa também foi outra IF recorrente entre os estudos. Trata-se de um procedimento no qual o farmacêutico analisa a farmacoterapia de cada paciente, visando identificar discrepâncias em diferentes níveis de atenção ou distintos serviços de saúde (CFF, 2016). Em um estudo conduzido por Penha e cols. (2020), 236 medicamentos foram conciliados, com 50,8% de discrepâncias, incluindo omissão de dose e frequência errada, sendo que todas elas foram interceptadas pelo farmacêutico. No estudo de Defoe e cols. (2017), a conciliação medicamentosa também foi IF mais realizada, porém ao perceberem que os profissionais gastavam muito tempo nessa atividade, atribuiu-se a mesma a um técnico de farmácia treinado, porém com supervisão do farmacêutico, o qual direcionou mais tempo para avaliação do paciente e elaboração de planos de cuidado.

Uma pesquisa realizada por Kim e cols. (2021), evidenciou a IF relacionada a identificação da necessidade de tratamento adicional, no qual o farmacêutico sugeriu a prescrição adicional de antieméticos e sulfametoxazol+trimetoprima para profilaxia de infecções. Isso acontece pois o tratamento com antineoplásicos pode ocasionar efeitos adversos, em parte devido a ação sistêmica, ou seja, em todas as células do organismo, estando elas normais ou doentes (Silva; Comarella, 2013) necessitando então de tratamento farmacológico de suporte.

Apesar de o ajuste de dose/posologia ter sido relatado em apenas 2 dos 24 estudos revisados, esta IF tem grande importância na pediatria oncológica, pois muitos antineoplásicos possuem janela terapêutica estreita e em doses acima das recomendadas, podem causar danos à saúde dos pacientes (Gandhi et al., 2005). Além disso, crianças apresentam características farmacocinéticas e farmacodinâmicas específicas, que podem contribuir para aumentar a toxicidade de fármacos (Evans, et al., 1989). Outro problema que pode aumentar as chances de erros de dose é a variação de peso e superfície corporal em cada ciclo de QT, que pode exigir ajuste de dose e requer monitoramento constante da equipe de saúde para evitar a ocorrência de erros de medicação (Hamel et al., 2017). Durante a revisão da prescrição, que deve ocorrer antes do preparo dos antineoplásicos, os farmacêuticos devem estar atentos às doses prescritas conforme protocolos para, se necessário, solicitar ajustes ao prescritor.

Os medicamentos antineoplásicos mais envolvidos nas IF foram vincristina e metotrexato. Entre os medicamentos indicados para tratamento de suporte, destacaram-se ondansetrona e sulfametoxazol+trimetoprima. Importante destacar que, em 10 estudos, os medicamentos não foram abordados e em quatro estudos foram citadas apenas as classes farmacológicas, sendo as mais comuns os anti-infecciosos e antineoplásicos. Um trabalho realizado por Hamel e cols. (2017) mostrou que vincristina e etoposídeo foram os medicamentos mais envolvidos com IF principalmente o ajuste de dose conforme o aparecimento de efeitos indesejáveis como, por exemplo, neuropatia periférica. Já Kim e cols (2021) encontraram que 81,7% das IFs estavam relacionados aos medicamentos antineoplásicos, sendo os mais relatados: citarabina (13,4%), metotrexato (13,3%), vincristina (9,1%), ciclofosfamida (7,1%) e etoposídeo (4,9%).

Em relação a aceitabilidade das IFs pela equipe multiprofissional, em nove publicações esse dado não foi relatado e duas não foram abordadas, pois eram estudos que tratavam de IFs que não dependem da aceitação da equipe, como conciliação

medicamentosa e orientação farmacêutica. Em 13 estudos, a aceitabilidade das IFs variou de 81 a 100%. Esse dado mostra a importância da contribuição do farmacêutico para melhorar o cuidado com os pacientes oncológicos pediátricos.

Os estudos selecionados para a presente revisão foram realizados em vários países diferentes como Paquistão (n=1), Brasil (n=2), Alemanha (n=2), Jordania (n=3), Bélgica (n=1), EUA (n=1), Canadá (n=2), França (n=2), Malta (n=1), Etiópia (n=2), China (n=1), Coreia do Sul (n=1), Austrália (n=2), Chile (n=2) e Dinamarca (n=1) fato este que pode evidenciar a disseminação de conhecimento sobre a importância e diversidade da atuação do farmacêutico clínico na oncologia pediátrica.

Ademais, a depender do local em que o estudo foi conduzido, estes podem apresentar características diferentes. Por exemplo, o artigo publicado na Coreia do Sul foi o único que fez uma avaliação de custo e concluiu que IFs trouxeram uma economia de \$93.024 dólares para o hospital (Kim, et al., 2021) e essa redução pode ampliar o acesso à QT. Já o estudo realizado por Agnol e cols. (2021), no Brasil, fez apenas uma análise sobre os PRMs mais frequentes, os medicamentos envolvidos e as IF realizadas, seguindo então a linha dos produzidos nos outros países. Apenas o de Zimmer e cols (2015) se diferencia dos demais, pois avaliou se a orientação farmacêutica melhora ou não o conhecimento dos pacientes e cuidadores sobre o manejo correto de antineoplásicos orais.

Como limitações da presente revisão, destaca-se a falta de padronização da nomenclatura das IFs descritas, o que dificulta a padronização dos resultados. Além disso, a maioria dos estudos são descritivos, requerendo o desenvolvimento de novas pesquisas com desenhos de estudos diferentes como estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados com potencial de produzir evidências científicas mais robustas.

4. Conclusão

A partir desta revisão integrativa da literatura, evidenciou-se que o farmacêutico clínico é fundamental para a otimização da farmacoterapia dos pacientes oncológicos, possibilitando redução de custos, obtenção de resultados favoráveis, mudança de práticas profissionais, redução de eventos adversos e ampliação do conhecimento da equipe de saúde, pacientes e cuidadores sobre a terapia antineoplásica. Apesar de a maioria dos estudos não terem investigado desfechos clínicos dos pacientes após as IF, é possível observar elevada frequência de aceitabilidade pela EMTA.

Para o aprofundamento desta temática é necessário que as novas publicações realizem tipos de estudos diferentes como estudos de intervenção randomizados e estudos observacionais com delineamento longitudinal (coortes), sendo então possível analisar os desfechos clínicos dos pacientes.

Referências

- Abdelhadi, O., & Tuffaha, (2010). Pediatric oncology clinical pharmacy interventions in a comprehensive Cancer Center. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 16 (2), p. 20.
- Agnol, R. D., Dos Santos, M. T., Michalowski, M. B., & Einsfeld, L. (2021). Pharmacists' interventions on 2 years of drug monitoring in an oncology pediatric inpatient ward. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 28, (8), p. 1754-1762.
- Ali, K., Al-Quteimat, O., Naseem, R., Malhi, S. M., Wajdi, M., Jahan, N., & Shamsi, T. S. (2021). Incorporating a clinical oncology pharmacist into an ambulatory care pharmacy in pediatric hematology–oncology and transplant clinic: Assessment and significance. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 27(4), 815-820.
- Anacleto, T. A., Rosa, M. B., Neiva, H. M., & Martins, M. A. P. (2010). Erros de medicação. *Pharm bras*, 74(1), 1-23.
- Bauters, T., Verlooy, J., De Porre, J., De Moerloose, B., Benoit, Y., & Robays, H. (2009). Clinical pharmacy activities at a Pediatric Hemato-Oncology Unit. In *Annual conference of the international society of paediatric oncology*, São Paulo, SP.
- Bradley, K. Z. (2018). Implementation of pharmacist led medication discharge teaching follow-up for pediatric leukemia patients in the outpatient setting. In *Annual Meeting for the Hematology/Oncology Pharmacy Association*, Denver, Colorado, EUA.
- Brateibach, V., de Domenico, E. B. L., Berlezi, E. M., Loro, M. M., Rosanelli, C. D. L. S. P., Gomes, J. S., & Kolankiewicz, A. C. B. (2013). Sintomas de pacientes em tratamento oncológico. *Ciência & Saúde*, 6(2), 102-109.

- Cicogna, E. D. C., Nascimento, L. C., & Lima, R. A. G. D. (2010). Children and adolescents with cancer: experiences with chemotherapy. *Revista latino-americana de enfermagem*, 18(5), 864-872.
- Conselho Federal de Farmácia (2016). Tipos de serviços farmacêuticos e seus conceitos. *Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual* (p. 71-89). Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia.
- Defoe, K. D., Jupp, J., & Leslie, T. (2019). Integration of clinical pharmacists into an ambulatory, pediatric hematology/oncology/transplant clinic. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 25(3), 607-612.
- Evans, W. E., Petros, W. P., Relling, M. V., Crom, W. R., Madden, T., Rodman, J. H., & Sunderland, M. (1989). Clinical pharmacology of cancer chemotherapy in children. *Pediatric Clinics of North America*, 36(5), 1199-1230.
- Falzon, S. (2018). Development of a pharmaceutical care model within paediatric oncology. *Journal of the American College of clinical pharmacy*, 1(1), 246.
- Fentie, A., & Hailu, D. (2020). Clinical pharmacy services in a pediatric hematology/oncology ward of tikur anbessa specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: prospective audit and feedback. *Pediatr Blood Cancer* 67(4), 138.
- Gandhi, T. K., Bartel, S. B., Shulman, L. N., Verrier, D., Burdick, E., Cleary, A., & Bates, D. W. (2005). Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 104(11), 2477-2483.
- Gebi, M., Titze, M. I., & Hockel, M. (2018). Evaluation of medication errors in a pediatric oncology war. In *European Journal of Oncology Pharmacy* 1, (2), p. 31.
- Hamel, C., Tortolano, L., Bermudez, E., Desmaris, R., Klein, S., Slimano, F., & Lemare, F. (2018). Computerized pediatric oncology prescriptions review by pharmacist: a descriptive analysis and associated risk factors. *Pediatric Blood & Cancer*, 65(4), 26897.
- Him, K., Wong, A. C. N., Chan, G. C. M., & Lee, B. C. S. (2017). Clinical pharmacy service in children cancer centre and bone marrow transplant unit at a local hospital in Hong Kong. *Journal of oncology pharmacy practice*, 23(4), p. 13.
- Hong, S., Lee, J. H., Chun, E. K., Kim, K. I., Kim, J. W., Kim, S. H., & Kim, J. H. (2020). Polypharmacy, Inappropriate Medication Use, and Drug Interactions in Older Korean Patients with Cancer Receiving First-Line Palliative Chemotherapy. *The oncologist*, 25(3), 502-511.
- Instituto Nacional do Câncer (2020). INCA lança estimativas de casos novos de câncer para o triênio 2020-2022. <https://www.inca.gov.br/imprensa/inca-lanca-estimativas-de-casos-novos-de-cancer-para-o-trienio2020.2022#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20publica%C3%A7%C3%A3o,4.150%20para%20>
- Instituto Nacional do Câncer (2022). Câncer infantojuvenil. [https://www.gov.br/inca/ptbr/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil#:~:text=Os%20tumores%20mais%20frequentemente%20na,os%20linfomas%20\(sistema%20linf%C3%A1tico\).](https://www.gov.br/inca/ptbr/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil#:~:text=Os%20tumores%20mais%20frequentemente%20na,os%20linfomas%20(sistema%20linf%C3%A1tico).)
- Ivama, A. M., Noblat, L., Castro, M. S. D., Jaramillo, N. M., & Rech, N. (2002). Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta. In *Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta* (p. 24-24).
- Kim, H. J., Lee, S., Lee, Y. J., Kim, S., Jo, Y. H., Cho, Y. S., & Lee, J. Y. (2021). Clinical and Economic Impact of Pharmacists' Intervention on Care of Pediatric Hematology and Oncology Patients. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 0 (0), 1-7.
- Lam, M. S. (2011). Extemporaneous compounding of oral liquid dosage formulations and alternative drug delivery methods for anticancer drugs. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 31(2), 164-192.
- Magalhães, T. C., Ferrari, C. K. B., & David, F. L. (2013). Aspectos críticos da prescrição de medicamentos em pediatria. *Evidência*, 13(1), 15-8.
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. D. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto-enfermagem*, 17, 758-764.
- Morales, J., Jesus, M. C. H., Emma, V. C., Villaroel, C. M., & Marambio, F. S. (2015). Outcomes of a clinical pharmacy service in the checking and validation of chemotherapy prescriptions to prevent medication errors: a 21-month study from a Chilean pediatric hospital. In *Pharmacotherapy*, 35, (11), 199.
- Penha, N. S., Silva, M. V., & Barros, M. A. (2020). Medication reconciliation in pediatric patients with cancer at Brazilian public hospital. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 11(3), 337-337.
- Pinho, M. S., Abreu, P. A., & Nogueira, T. A. (2016). Atenção farmacêutica a pacientes oncológicos: uma revisão integrativa da literatura. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 7(1), 33-39.
- Ramadaniati, H. U., Lee, Y. P., & Hughes, J. D. (2014). The difference in pharmacists' interventions across the diverse settings in a children's hospital. *PLoS One*, 9(10), 1-6.
- Ramadaniati, H. U., Lee, Y. P., Hughes, J. D., & Emmerton, L. (2016). Pharmacists' interventions in a paediatric haematology-oncology pharmacy: do they matter to minimise medication misadventure?. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy Volume*, 5(1), 1-10.
- Resolução nº 220 de setembro de 2004. Dispõe sobre o Regulamento Técnico que fixa os requisitos mínimos exigidos para funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica.
- Ribeiro, V. F., Sapucaia, K. C. G., Aragão, L. A. O., Bispo, I. C. D. S., Oliveira, V. F., & Alves, B. L. (2015). Realização de intervenções farmacêuticas por meio de uma experiência em farmácia clínica. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 6(4).
- Rinke, M. L., Shore, A. D., Morlock, L., Hicks, R. W., & Miller, M. R. (2007). Characteristics of pediatric chemotherapy medication errors in a national error reporting database. *Cancer*, 110(1), 186-195.

Silva, F. M., Jesus Henriquez, C., Romina Escobar, R., & Jorge Morales, V. (2015). Implementation of a pharmaceutical care service in the outpatient pediatric oncology clinic. *Pharmacotherapy* 35, (11), 253.

Spager, V., Pernille, R., Madsen, M., Megaard, P., & Mathiasen, R. (2015). Review of prescribed medication and close cooperation with pharmacist leads to reduction of medication errors in a paediatric oncology department. In *Pediatric blood & cancer* 62, 336.

Taylor, T. L., Dupuis, L. L., Nicksy, D., & Girvan, C. (1999). Clinical pharmacy services in a pediatric hematology/oncology clinic: a description and assessment. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, 52(1), 18-23.

Tuffaha, H. W., & Koopmans, S. M. (2012). Development and implementation of a method for characterizing clinical pharmacy interventions and medication use in a cancer center. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 18(2), 180-185.

Tuffaha, H. W., Abdelhadi, O., & Omar, S. A. (2012). Clinical pharmacy services in the outpatient pediatric oncology clinics at a comprehensive cancer center. *International journal of clinical pharmacy*, 34(1), 27-31.

World Health Organization (2022). Câncer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

Yismaw, M. B., Adam, H., & Engidawork, E. (2020). Identification and resolution of drug-related problems among childhood cancer patients in Ethiopia. *Journal of oncology*, 1-9.

Zimmer, J., Niemann, D., Seltmann, K., Fischer, L., Christiansen, H., Frontini, R., & Bertsche, T. (2016). Managing of oral medicines in paediatric oncology: can a handbook and a pharmaceutical counselling intervention for patients and their parents prevent knowledge deficits? A pilot study. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 23(2), 100-105.