



PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM ONCOLOGIA

DULCE HELENA NUNES COUTO

**ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES
COM CÂNCER DE PULMÃO, EM TRATAMENTO NO HCI/INCA**

RIO DE JANEIRO

2008

**ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES
COM CÂNCER DE PULMÃO EM TRATAMENTO NO HCI/INCA**

DULCE HELENA NUNES COUTO

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Oncologia.

Orientadora: Rosane Vianna Jorge

Rio de Janeiro

2008

C871a

Couto, Dulce Helena Nunes

Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com câncer de pulmão, em tratamento no HCl/INCA / Dulce Helena Nunes Couto. - Rio de Janeiro, 2008.

xiii, 127f. : il.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer – INCA, 2008.

Orientador: Rosane Vianna Jorge

1. Serviços de assistência farmacêutica. 2. Neoplasias pulmonares - Quimioterapia. 3. Antineoplásicos – Efeitos adversos. 4. Carboplatina. 5. Cisplatina. 6. Etoposídeo. 7. Dissertações acadêmicas. I. Vianna-Jorge, Rosane (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer. III. Título.

“Ainda que eu falasse todas as línguas, as dos homens e as dos anjos, mas não tivesse amor, seria como o bronze que soa ou como címbalo que retine.

Ainda que eu tivesse o dom da profecia e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, se tivesse toda a fé, a ponto de remover montanhas, mas não tivesse amor, nada seria.

Pois tudo passa, só o amor jamais acabará”.

Primeira carta de São Paulo aos Coríntios; capítulo 13

DEDICATÓRIA

Aos meus amores Gio, Felipe e Thiago.

AGRADECIMENTOS

A Deus, razão de tudo.

Aos pacientes que aceitaram participar do estudo e dividiram comigo um pouco de sua história, pela atenção, disponibilidade e confiança.

A minha mãe, por sua sabedoria e amor incondicional, pelo exemplo de fé e pela confiança que sempre depositou em mim.

Ao meu pai, por todos os seus ensinamentos, sua alegria de viver e abraços tão calorosos que até hoje me trazem segurança e saudade.

Aos meus irmãos, pelo amor com que sempre cuidaram de mim, pelos sobrinhos maravilhosos que me deram e a meus cunhados por completarem nossa alegria.

Ao Gio, meu “porto seguro”, por todo amor e paciência que necessitei neste período.

Aos meus filhos, por serem minha “fonte de água viva”.

A minha querida cunhada Maria Helena pelo apoio, incentivo e amizade.

As queridas “vó” Libéria e Denise pelo amor com que cuidaram dos meus filhos na minha ausência.

A todos os meus amigos que entenderam minha ausência, pelo incentivo e amizade.

A Kátia Moreira, coordenadora de Divisão de Apoio Técnico e a João Martins, chefe da Farmácia quando iniciei o mestrado, pela abdicação do meu tempo e reconhecimento da necessidade de crescimento profissional.

Ao Dr. Guilherme Kurtz e toda sua equipe pelo acolhimento na Divisão de Farmacologia.

A Dra. Rosane Vianna Jorge, por ter aceito a orientação deste trabalho, por seu brilhantismo, espírito científico e por sua amizade.

A farmacêutica mais importante que já conheci, à amiga e mestre Letícia Boechat.

A querida Vanessa Indio, “minha fiel escudeira”, pela dedicação, espírito prático e habilidoso e sede de conhecimento.

Ao Drs. Mauro Zukin e Mauro Zamboni pela generosidade e incentivo profissional.

Aos professores Dr^a. Anke Bergmann, Dr. Carlos Gil Moreira Ferreira, Dr^a. Eline Matheus, Dr. Luis Cláudio dos Santos Thuler e Dr. Mauro Silveira de Castro, por terem aceitado a avaliação deste trabalho.

A amiga de todas as horas, Aldarli Madeira pelo amor ao ouvir-me e pela sabedoria ao falar-me.

A cada amigo da Farmácia do HCI. Desde os mais antigos, Patrícia Guimarães, Mônica Baltazar, Paulo Garcia, Noemi Rosa, Lênzie... aos mais recentes Andréa Tofani, Ana Paula..., que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Sr. Ildálio, chefe do Arquivo Médico, pela amizade e colaboração.

A toda a equipe de enfermagem da Central de Quimioterapia, em especial a enfermeira Márcia Raposo, por ter sido tão gentil e facilitadora.

Enfim, a todos que de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

O paciente com câncer de pulmão exige cuidados não só pelos sintomas e complicações da doença, mas também pela presença de co-morbidades próprias da faixa etária, uso contínuo de medicamentos e utilização de tratamentos alternativos. Em função da estreita margem terapêutica da quimioterapia antineoplásica, tais associações criam um quadro de incertezas, pela possibilidade de potencialização de toxicidades. Esse estudo teve como objetivo avaliar a segurança do tratamento quimioterápico em pacientes com câncer de pulmão no HCI/INCA, visando a melhoria da qualidade da atenção oncológica. Para isso foi desenvolvida uma metodologia de acompanhamento farmacoterapêutico para identificação do uso de medicamentos prescritos e não prescritos, incluindo medicamentos convencionais, fitoterápicos e produtos naturais, e determinação e graduação de reações adversas clinicamente significativas. Como estratégia de acompanhamento farmacoterapêutico, realizamos entrevistas com os pacientes a cada ciclo de quimioterapia, fizemos consultas ao prontuário médico e aos resultados de exames laboratoriais e buscamos integração à equipe multidisciplinar de cuidados ao paciente, sem intervenção nas condutas de acompanhamento clínico. Foram avaliados 62 pacientes tratados exclusivamente por quimioterapia à base de cisplatina ou carboplatina com etoposido. Os pacientes tinham mediana de idade de 61 anos (IC_{95%} 59-64 anos), história prévia de tabagismo em 85,5% dos casos e freqüência de co-morbidades de 61%, com predomínio de hipertensão arterial sistêmica (40%). Com relação ao diagnóstico, houve predomínio de doença avançada (84%), sendo o câncer de pulmão de células não pequenas o tipo mais freqüente (84%) e o adenocarcinoma o tipo histológico predominante (56%). Comparando os tratamentos à base de carboplatina ou cisplatina, encontramos diferença quanto à freqüência de vômito, maior no grupo tratado com cisplatina, e trombocitopenia, maior no grupo tratado com carboplatina. Entretanto, não houve diferença entre os grupos com relação a qualquer toxicidade de graus III ou IV. Assim, avaliamos o risco global do tratamento quimioterápico antineoplásico, independente da escolha do composto de platina. Encontramos aumento de risco relativo para as toxicidades hematológicas (neutropenia, neutropenia febril, anemia e trombocitopenia), gastrintestinais (constipação, náusea, vômito, mucosite, dor abdominal e diarreia) e dermatológicas (alopécia, prurido e descamação). Com relação às reações de neutropenia, neutropenia febril e constipação, houve aumento também do risco de toxicidades de graus III ou IV, com as seguintes freqüências: neutropenia (68%), neutropenia febril (27%) e constipação (34%). Quanto aos medicamentos usados antes do tratamento quimioterápico, os principais foram: analgésicos (42%), analgésicos opióides (40%), anti-hipertensivos (40%), anti-ulcerosos e antiácidos (39%). O uso de medicamentos sem prescrição médica ocorreu em 24% dos pacientes, com predomínio de laxativos (14%). Durante o tratamento quimioterápico, houve significativo aumento percentual do uso das seguintes classes farmacológicas: antieméticos (100%), propulsivos (64%), anti-ulcerosos e antiácidos (43%), antibacterianos (39%), laxativos (37%), analgésicos opióides (21%) e ansiolíticos (21%). Observamos aumento também no uso de medicamentos sem prescrição médica (48%), com destaque para o aumento no uso de laxativos (16%). Estes resultados sugerem que o tratamento de suporte a reações adversas pode ser melhorado, particularmente quanto à prevenção de neutropenia febril e à prevenção e ao manejo da constipação. A metodologia aqui desenvolvida pode fornecer subsídio para a implantação da prática de atenção farmacêutica no HCI/INCA.

Palavras-chaves: serviços farmacêuticos; câncer de pulmão; neutropenia; constipação; carboplatina; cisplatina; etoposido

ABSTRACT

Patients with lung cancer demand special care not only because of the symptoms and complications due to the progression of the disease, but also because of age-related comorbidities, continuous use of drugs and use of non-authorized products for intended therapeutical purposes. Because of the narrow safety range of chemotherapy agents, these drug associations may lead to increased toxicities. The main objective of our study was to evaluate the safety of the chemotherapy treatment used for patients with lung cancer in HCl/INCA, in order to improve the quality of the oncologic care. We developed a methodology of pharmacotherapeutic follow-up in order to characterize the frequency and the severity of clinically significant adverse events and to identify the use of prescribed and non-prescribed products, including conventional drugs, phytotherapy and non-authorized therapeutical products. The strategy of pharmacotherapeutic follow-up was based on patient interviews, consults to the patient's clinical records and laboratory exams and consults to the clinical staff, with no intervention on the definition of clinical conducts. We evaluated 62 patients who were treated exclusively with chemotherapy protocols combining cisplatin or carboplatin to etoposide. The patients had median age of 61years-old (95%CI 59-64), with previous history of tobacco use (85%) and presence of comorbidities (61%), hypertension being the most frequent (40%). Most patients had advanced disease, with non-small cell lung cancer being predominant (84%) and adenocarcinoma the most frequent hystologic type (56%). Comparing the protocols with carboplatin or cisplatin, we found significant difference on the frequency of emesis, which was more frequent in the group treated with cisplatin, and thrombocitopenia, which was more frequent in the group treated with carboplatin. However, the protocols did not differ on the risk of severe toxicities (grades III or IV). Therefore, we evaluated the global risk of the chemotherapy treatment, regardless of the platinum agent used. We found increased relative risk of hematological toxicities (neutropenia, febrile neutropenia, anemia and thrombocitopenia), gastrointestinal toxicities (constipation, nausea, emesis, mucositis, abdominal pain and diarrhea) and dermatological toxicities (alopecia, itching e desquamation). There was also increased risk of severe toxicities (grades III or IV) for neutropenia (68%), febrile neutropenia (27%) and constipation (34%). The drugs used previously to the chemotherapy treatment included: analgesics (42%), opioid analgesics (40%), anti-hypertensives (40%), anti-ulcer e antacids (39%). Non-prescribed drugs were reported by 24% of the patients, laxatives being the most frequently used (14%). During the chemotherapy treatment, there was a significant increase in the use of the following agents: antiemetic (100%), propellant (64%), anti-ulcer and antacid drugs (43.5%), antimicrobial agents (39%), laxatives (37%), opioid analgesics (21%) and anxyolitics (21%). We also found increase on the use of non-prescribed drugs (24%), laxatives presenting the higher increase (17%). Taken together, these results suggest that the pharmacological support to adverse events should be improved, particularly with relation to the prevention of febrile neutropenia and to the prevention and treatment of constipation. The methodology developed here may contribute for implantation of the practice of pharmaceutical care in HCl/INCA.

Key words: Pharmaceutical services; lung cancer; neutropenia; constipation; carboplatin; cisplatin; etoposide.

Lista de Tabelas

	Pág.
Tabela 1: Dados demográficos (N = 62)	37
Tabela 2: Co-morbidades (N = 62)	38
Tabela 3: Características da doença (N = 62)	39
Tabela 4: Escolha da combinação quimioterápica	40
Tabela 5: Evolução do tratamento	41
Tabela 6: Reações adversas atribuídas ao tratamento quimioterápico antineoplásico	42
Tabela 7: Incidência de reações adversas ao longo do tratamento quimioterápico	44
Tabela 8: Reações adversas graus III ou IV	45
Tabela 9: Risco associado ao tratamento quimioterápico antineoplásico	47
Tabela 10: Risco associado a ocorrência de reações adversas graus III ou IV	49
Tabela 11: Outras manifestações clínicas (N = 62)	50
Tabela 12: Medicamentos usados antes e depois do tratamento quimioterápico antineoplásico	52
Tabela 13: Produtos derivados de plantas	53

Lista de Quadros

	Pág.
Quadro 1: Descrição TNM para estadiamento de câncer de pulmão	06
Quadro 2: Estadiamento por grupos	07
Quadro 3: Classificação das RAMs quanto à gravidade	19

Lista de Siglas e Abreviaturas

ACTH - Hormônio Adrenocorticotrópico

CPCNP – Carcinoma Pulmonar de Células Não Pequenas

CPCP – Carcinoma Pulmonar de Células Pequenas

CTCAE – Common Terminology Criteria Adverse Events

HCI - Hospital do Câncer I

IC – Intervalo de confiança

INCA - Instituto Nacional de Câncer

M - Metástase à distância (M)

MS - Ministério da Saúde

N - Envolvimento nodal

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Pan- Americana de Saúde

RAM – Reação adversa a medicamento

RR – Risco Relativo

SIHAD - Síndrome Inapropriada de Hormônio Antidiurético

T - Tamanho do tumor

VALCSG - Veterans Administration Lung Cancer Study Group

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Câncer de pulmão	03
1.1.1. Epidemiologia	03
1.1.2. Diagnóstico	04
1.1.2.1. Classificação histológica	04
1.1.2.2. Estadiamento	05
1.1.3. Manifestações clínicas do carcinoma pulmonar	07
1.1.4. Tratamento do carcinoma pulmonar	09
1.1.4.1. Tratamento cirúrgico	09
1.1.4.2. Tratamento radioterápico	09
1.1.4.3. Tratamento quimioterápico sistêmico	10
1.1.4.3.1. Combinação quimioterápica de compostos de platina e etoposido	12
1.1.5. Tratamento de suporte ao paciente em tratamento com etoposido associado a carboplatina ou cisplatina	16
1.2. Reação adversa a medicamento (RAM)	19
1.3. Farmacovigilância	22
1.4. Assistência farmacêutica hospitalar	23
2. OBJETIVOS	28
2.1. Objetivo geral	28
2.2. Objetivos específicos	28
3. MÉTODOS	29
3.1. Desenho do estudo	29
3.2. Pacientes	29
3.3. Formulários	31
3.4. Acompanhamento farmacoterapêutico	32

3.5. Análise estatística	34
4. RESULTADOS	36
5. DISCUSSÃO	54
6. CONCLUSÃO	77
7. REFERÊNCIAS	79
ANEXOS	98

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é uma das neoplasias mais agressivas dentro do universo da oncologia, com altos índices de mortalidade, devido ao predomínio de doença irresssecável ao diagnóstico e à ineficácia do tratamento quimioterápico antineoplásico frente à doença avançada (Zamboni, 2005). A sobrevida média cumulativa total em cinco anos varia entre 13% a 21% nos países desenvolvidos e entre 7 e 10% nos países em desenvolvimento (BRASIL, 2008a).

O câncer de pulmão acomete principalmente indivíduos entre 50 e 80 anos (Brown et al., 1996; Uehara et al., 2000). Nesta faixa etária o paciente exige cuidado não só pelos sintomas e complicações de uma doença tão agressiva, mas, também pela presença de co-morbidades freqüentes como a hipertensão arterial sistêmica e diabetes. Tais co-morbidades exigem medicamentos de uso contínuo, que se somam ao tratamento antineoplásico e à terapia de suporte. Esta situação de “polifarmácia”, associada às limitações fisiológicas decorrentes da faixa etária e a doença neoplásica, potencializa o risco de reações adversas.

Muitos pacientes com doenças que ameaçam a vida, como o câncer, não se limitam ao tratamento prescrito pelo médico assistente e, na esperança da cura, buscam tratamentos alternativos cujos resultados são de difícil avaliação (Beijnen e Schellens, 2004). No anseio da cura ou mesmo do alívio de sintomas, se automedicam por repetição de prescrições anteriores ou por indicação de parentes ou amigos (Arrais et al., 1997) e usam substâncias de efeito indeterminado como fitoterápicos e produtos naturais (Turolla e Nascimento, 2006). Esse cenário, apesar de presumido, não pode ser avaliado precisamente, uma vez que freqüentemente

não é relatado pelo paciente ao seu médico assistente (Rockwell et al., 2005). Assim, pouco se sabe sobre a prevalência de uso de produtos alternativos e do risco da ocorrência de reações adversas decorrentes de interações medicamentosas (Elmer et al., 2007). Na vigência da quimioterapia antineoplásica, devido à estreita margem terapêutica, a possibilidade dessas associações cria um quadro maior de incertezas, pela possibilidade de potencialização de toxicidades, elevando-as a graus inaceitáveis (Oates, 2006; Rockwell et al., 2005).

Dentro desse contexto, a intervenção do farmacêutico pode representar recurso poderoso na identificação dessas interações (Weideman, 1999; Battle, 2002; ASPH, 1995; Ikeda et al., 2005, Chumney e Robinson, 2006), as quais pioram a qualidade de vida do paciente, interferem no tratamento e podem ser fatais (Mcleod, 1998). Em nosso estudo, o farmacêutico se colocou em contato direto com o paciente em tratamento quimioterápico antineoplásico, para identificação do uso de medicamentos prescritos e não prescritos, incluindo medicamentos alopáticos e fitoterápicos e de produtos naturais e para caracterização da ocorrência de reações adversas clinicamente significativas, buscando a proposição de uma prática que contribua para melhoria da assistência ao paciente, com relação a prevenção e manejo das reações adversas.

1.1. Câncer de pulmão

1.1.1. Epidemiologia

O câncer de pulmão é uma das neoplasias mais freqüentes e a principal causa de morte por câncer nos Estados Unidos da América e Europa (Ferlay et al. 2007; Ahmedin Jemal et al., 2008). No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) / Ministério da Saúde (MS) a estimativa para o ano de 2008 é de 27.000 novos casos, sendo o 4º tipo de câncer mais incidente na população brasileira. É o 3º câncer mais freqüente em homens e o 4º em mulheres (BRASIL, 2008a).

A maior parte dos diagnósticos é firmada quando a doença já se encontra avançada localmente ou disseminada, uma vez que tumores iniciais não costumam produzir sintomas que mereçam investigação (Barros et al., 2006).

O hábito de fumar é o principal fator de risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão. Aproximadamente 90% dos indivíduos diagnosticados com câncer de pulmão possuem história prévia de tabagismo (Wakalee et al., 2007). Nas primeiras décadas da epidemia de tabagismo, o tipo histológico de câncer de pulmão mais freqüentemente observado na população de fumantes era o carcinoma epidermóide. No final dos anos 70, estudos já apontavam uma mudança na predominância (Vincent et al., 1977). A partir da década de 90 o adenocarcinoma passou a ser o tipo histológico mais comum (Charloux, 1997; Barcelos, 2005), devido a mudanças na fabricação do cigarro (adoção de filtros) e mudanças na prática de fumar (Thun et al., 1997).

Nos Estados Unidos da América, foi observado um decréscimo na incidência de carcinoma pulmonar de células pequenas nos últimos trinta anos, relacionado à redução do tabagismo e à mudança na composição do cigarro. Em 2006, o câncer de pulmão de células pequenas representava apenas 13% dos novos casos diagnosticados (Govindan, 2006). Houve uma estabilização da incidência do câncer de pulmão em homens e aumento em mulheres, diretamente relacionada à modificação comportamental da sociedade, os homens vêm parando de fumar em maior número que as mulheres (Zamboni, 2002).

Outros carcinógenos relacionados à incidência de câncer de pulmão são os da poluição atmosférica e os de origem ocupacional como o asbesto, sílica, cromo, níquel, arsênio e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (Zamboni, 2002).

1.1.2. Diagnóstico

O câncer de pulmão é uma doença de formas variadas, cuja evolução está relacionada com o tipo histológico, tamanho e agressividade tumorais, resultando numa doença isolada, localmente avançada ou avançada. A classificação do tumor e o estadiamento da doença são fundamentais para a definição da estratégia terapêutica, geração de base epidemiológica e desenvolvimento de pesquisa na área de oncologia (Younes, 2005).

1.1.2.1. Classificação histológica

A classificação histológica mais difundida na literatura é a da Organização Mundial da Saúde (Husain e Kumar, 2006). Os quatro tipos com significância clínica

bem determinada, responsáveis por 95% dos casos são o carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células pequenas e carcinoma de grandes células. Os mais comuns são adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas. Outros tipos histológicos incluem tumores mistos, tumores carcinóides, mesoteliomas e sarcomas. Do ponto de vista clínico, baseado na probabilidade de metástase e resposta às terapias disponíveis, os diversos tipos histológicos de câncer de pulmão podem ser agrupados em carcinomas de células pequenas, correspondentes a 20 a 25% dos casos, e carcinomas de células não pequenas, correspondentes a 75 a 80% (Husain e Kumar, 2006).

1.1.2.2. Estadiamento

O estadiamento do carcinoma pulmonar de células não pequenas segue as normas do Sistema Internacional de Estadiamento do Câncer de Pulmão (Mountain, 1997), onde se avalia o tamanho do tumor (T), o envolvimento nodal (N), e a presença de metástase à distância (M), conforme Quadro 1:

Quadro 1: Descrição TNM para estadiamento de câncer de pulmão

Tumor primário	
Tx	Carcinoma oculto, encontrado em células malignas no escarro ou lavado brônquico, sem visualização do tumor primário em diagnóstico por imagem ou broncoscopia.
T0	Sem evidência do tumor primário.
Tis	Carcinoma "in situ".
T1	Tumor menor ou igual a 3 cm em seu maior diâmetro, sem envolvimento da pleura visceral . À broncoscopia, sem invasão de brônquio principal.
T2	Tumor maior que 3 cm ou envolvimento do brônquio fonte a 2cm da carina, com envolvimento da pleura ou presença de atelectasia lobar.
T3	Tumor de qualquer tamanho com invasão de parede torácica (incluindo os tumores do sulco superior), diafragma, pleura mediastinal, pericárdio, brônquio principal a 2 cm da carina , ou com atelectasia ou pneumonia obstrutiva de todo o pulmão.
T4	Tumor de qualquer tamanho com invasão de mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, esôfago, corpo vertebral, carina principal, ou com um derrame pleural maligno ou nódulo tumoral distinto no mesmo lobo do tumor primário.
Linfonodos regionais	
NX	Sem possibilidade de avaliação.
N0	Sem evidência de metástases em linfonodos regionais.
N1	Metástase em linfonodos peribrônquicos e/ou região hilar ipsilateral.
N2	Metástase em linfonodo (s) mediastinal (ais), ipsilateral (ais) e/ou linfonodo (s) subcarinal (ais).
N3	Metástase em linfonodo (s) mediastinal (ais) ou hilar (es) contralateral (ais), ou escaleno (s) ipsilateral(ais) ou contralateral (ais) ou em linfonodo (s) subclavicular (ares).
Metástase à distância	
MX	Sem possibilidade de avaliação.
M0	Sem metástase conhecida.
M1	Metástase à distância, inclusive nódulo (s) tumoral (is) distinto (s) num lobo diferente ipsi ou contralateral (is)

Fonte: Mountain, 1997.

Desta forma, os pacientes com carcinoma de pulmão de células não pequenas são agrupados nos estádios Ia a IV, conforme distribuição apresentada no Quadro 2:

Quadro 2: Estadiamento por grupos

Estádio Ia	T1	N0	M0
Estádio Ib	T2	N0	M0
Estádio Iia	T1	N1	M0
Estádio Iib	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIa	T1, T2 ou T3	N2	M0
	T3	N1	M0
Estádio IIIb	Qualquer T	N3	M0
	T4	N0, N1 ou N2	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Mountain, 1997

Os critérios do Sistema TNM não se aplicam ao estadiamento de carcinoma pulmonar de células pequenas, o qual é agrupados conforme classificação do Veterans Administration Lung Câncer Study Group (VALCSG) em doença limitada, quando o tumor está confinado a um hemitórax e aos linfonodos mediastinais, supraclaviculares e hilares contralaterais ou em doença extensa, quando há derrame pleural secundário e extensão extratorácica da doença (Krug et al., 2008).

1.1.3. Manifestações clínicas do carcinoma pulmonar

Poucos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico e descobrem o tumor incidentalmente através de exame radiológico. Mais de 90% dos carcinomas pulmonares são descobertos pelo desenvolvimento de sintomas relacionados à histologia e ao crescimento do tumor, comprometimento loco-regional, síndromes paraneoplásicas ou presença de metástases à distância (Vaporcyan et. al, 2000).

Tosse, dispnéia, dor torácica, hemoptise, pneumonia, rouquidão são sintomas comuns no carcinoma pulmonar e dependem do tamanho do tumor. Derrame

pleural, síndrome de Pancoast, derrame pericárdico e síndrome da veia cava superior relacionam-se a extensão intratorácica, e variam em frequência conforme o tipo histológico do carcinoma pulmonar (Dang e Carbone, 2008; Vaporciyan et al., 2000).

Sintomas inespecíficos como anorexia, perda de peso, fadiga e febre são comuns tanto no carcinoma pulmonar de células pequenas quanto no de células não pequenas. A anorexia está presente em 30% dos pacientes, a perda de peso em 50%, a anemia em 20%, e a fadiga em um terço dos pacientes. Febre também pode ocorrer, porém está mais relacionada a infecções e metástase hepática (Vaporciyan et al., 2000).

As síndromes paraneoplásicas ocorrem em pelo menos 10% dos pacientes com câncer de pulmão. Tanto podem preceder o diagnóstico da doença, quanto manifestarem-se na fase tardia. As principais são as endócrinas, neurológicas, cardiovasculares, e manifestações cutâneas. Dentre as síndromes endócrinas, as mais comuns são a síndrome de Cushing, secundária à produção ectópica do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), evidente em 3 a 7% dos casos, síndrome inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) manifestada em 5 a 10% dos pacientes com câncer de pulmão de células pequenas e hipercalcemia não metastática (Vaporciyan et al., 2000).

Os sítios metastáticos extrapulmonares mais frequentes são o sistema nervoso central, ossos, fígado e supra renais (Zamboni, 2005). Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas que caracterizem o comprometimento do sistema nervoso central, como dor de cabeça, náusea, vômito, hemiparesias e perda de campo visual. As metástases ósseas são caracterizadas por dor, fratura patológica, hipercalcemia e imobilidade. Os sintomas relacionados à metástase

hepática são inespecíficos, como náusea, perda de peso e anemia. Alterações das enzimas hepáticas podem identificar casos assintomáticos (Vaporciyan et al., 2000). O envolvimento de glândulas adrenais é freqüentemente assintomático (Dang e Carbone, 2008).

1.1.4. Tratamento do carcinoma pulmonar

1.1.4.1. Tratamento cirúrgico

A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha para os carcinomas pulmonares de células não pequenas em estádios precoces (I, II e IIIA), modalidade terapêutica que oferece maior chance de cura (Deslaurieriers e Gregoire, 2000). Infelizmente, em apenas 20-25% dos casos, o diagnóstico é feito em estádios iniciais da doença (Barrios, 2005). O restante dos casos já se encontra com doença localmente avançada ou disseminada, sem condições de ressecabilidade, ou em condições clínicas que já não permitem esta intervenção. Além disso, apenas 25 a 30% dos pacientes com doença limitada são curáveis pelo tratamento cirúrgico (BRASIL, 2002).

1.1.4.2. Tratamento radioterápico

A radioterapia tem sido extensivamente usada concomitante à combinação quimioterápica de composto de platina e etoposido, tanto no carcinoma pulmonar de células não pequenas localmente avançado (Albain et al., 2002) quanto no carcinoma de células pequenas doença limitada, seguida por irradiação craniana

profilática (Dubey e Powell, 2008). A irradiação craniana profilática é indicada para os pacientes diagnosticados com carcinoma pulmonar de células pequenas doença extensa que alcançaram resposta com a quimioterapia, com melhora de sobrevida (Slotman et al., 2007).

Este tratamento também pode ser considerado nos estádios I, II e III inoperáveis de carcinoma pulmonar de células não pequenas e como tratamento paliativo de sintomas em doença avançada (Rowell e Williams, 2001).

1.1.4.3. Tratamento quimioterápico sistêmico

A partir de 1950, a prática da oncologia clínica foi revolucionada pela descoberta de novos fármacos, que tornaram viável o tratamento de neoplasias intratáveis ou que só respondiam à cirurgia ou radioterapia. Os primeiros agentes antineoplásicos desenvolvidos interagem com o DNA ou seus precursores, inibindo a síntese do material genético ou causando dano irreparável ao DNA (Chabner et al., 2006). Apesar dos avanços no conhecimento da biologia do câncer ocorridos nos últimos anos, que permitiram a descoberta de fármacos que atuam em alvos moleculares, os agentes citotóxicos continuam a ocupar um papel importante na quimioterapia sistêmica de alguns tumores como o carcinoma pulmonar, tornando-se cada vez mais efetivos quando combinados a fármacos de última geração (Waxman, 2008).

Historicamente, a quimioterapia sistêmica foi reservada para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas e de células pequenas em estágio avançado. Mais recentemente, a quimioterapia adjuvante à cirurgia tem sido considerada a modalidade que melhora a sobrevida de pacientes com doença

ressecável em estádios Ib a IIIa (Dubay e Powell, 2007), e nos 30% dos pacientes que apresentam recidiva após cirurgia (Takagaki, 2005).

Antes da década de 80, poucos agentes antineoplásicos mostravam atividade no tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas, com taxa de resposta inferior a 10%, mesmo em regimes combinados de dois ou três medicamentos. Nos anos 80, com a introdução da cisplatina e carboplatina, mitomicina, ifosfamida, vinblastina e etoposido foi verificada uma taxa objetiva de resposta na faixa de 10 a 20% (Ardizoni et al.,1999). Porém, o tratamento quimioterápico antineoplásico continuava sendo visto com pessimismo pela modesta taxa de resposta e considerável toxicidade decorrentes dos medicamentos. Em 1995, uma importante metanálise do The Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group apontou aumento pequeno, porém estatisticamente significativo, na sobrevida de pacientes com doença avançada que se submeteram ao tratamento quimioterápico baseado em combinações com platina, quando comparados aos tratados apenas com o melhor tratamento de suporte. A quimioterapia foi associada a um decréscimo de 27% no risco de morte, aumento de 10% na sobrevida global até um ano e melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

O tratamento quimioterápico baseado em combinações com platina passou a ser um consenso, sendo a combinação de etoposido e cisplatina amplamente utilizada como regime quimioterápico padrão em ambos os carcinomas de células pequenas e de células não pequenas (Lokich e Anderson, 1998). Com o aparecimento de novos agentes antineoplásicos, vários estudos clínicos comparativos foram conduzidos na tentativa de definir qual a melhor combinação quimioterápica (Fraci et al.,1999; Bonomi et al., 2000; Kelly et al., 2000). Entre eles destaca-se o estudo ECOG 1.594, em que os pacientes foram tratados com uma das

combinações de terceira geração: paclitaxel e carboplatina, gencitabina e cisplatina, docetaxel e cisplatina ou paclitaxel e cisplatina. Tal estudo demonstrou não haver diferença significativa na eficácia entre as combinações (Schiller et al., 2002). A escolha da melhor combinação quimioterápica deve ser baseada na intenção do tratamento, acesso ao medicamento, perfil de toxicidade, na avaliação clínica do paciente e presença de comorbidades (Barrios, 2005; Rossi et al., 2005; Gridelli et al., 2006). No INCA, para quimioterapia exclusiva ou concomitante à radioterapia, a combinação padronizada é de cisplatina ou carboplatina com etoposido, tanto para carcinoma pulmonar de células não pequenas (BRASIL, 2002) quanto para o de células pequenas (BRASIL, 2003).

1.1.4.3.1. Combinação quimioterápica de compostos de platina e etoposido

Os compostos de platina são complexos inorgânicos divalentes e hidrossolúveis que contêm platina em estrutura coordenada. Eles foram identificados como agentes antiproliferativos, pela primeira vez em 1965 por Rosenberg e colaboradores (Chu, 1994). Estes complexos ligam-se ao DNA, formando ligações cruzadas inter e intrafilamentares, principalmente na posição N7 da guanina, embora também ocorra interação covalente com adenina e citosina. A alteração na arquitetura da molécula de DNA pela formação de aductos inibe sua replicação e transcrição e resulta em quebras e erros de codificação responsáveis pela citotoxicidade destes fármacos (Chabner et al., 2006).

O etoposido é um derivado semi-sintético da podofilotoxina que inibe a síntese de DNA e RNA por interrupção do ciclo celular na metáfase (final da fase S e início da fase G2). O etoposido forma um complexo ternário com a topoisomerase II

e o DNA, impedindo o reparo da quebra que normalmente ocorre após ligação da topoisomerase ao DNA. A enzima permanece ligada à extremidade livre do filamento de DNA rompido, resultando em acúmulo de quebras do DNA e morte celular (Chabner et al., 2006).

Apesar do comprovado benefício na combinação dos compostos de platina ao etoposido (Ardizoni et al., 1999), há uma grande preocupação quanto à sobreposição de toxicidades. Os efeitos adversos podem ser reversíveis ou irreversíveis e atingem predominantemente as células de rápida divisão, em especial as do tecido hematopoiético, do epitélio de revestimento do aparelho gastrointestinal, do tecido germinativo e do folículo piloso (Grever e Grieshaber, 2000).

As principais toxicidades relacionadas a carboplatina, cisplatina ou etoposido como agente único, são as descritas a seguir:

A mielossupressão (neutropenia, anemia e trombocitopenia) é a toxicidade mais preocupante, porque tem o maior potencial de letalidade, decorrente de infecções ou hemorragias. O nadir da mielossupressão no tratamento com carboplatina ou cisplatina ocorre em 17 a 23 dias de tratamento, com recuperação medular de 21 a 28 dias (Prod Info Paraplatin(R), 1999; Prod Info Platinol(R)-AQ, 1999) e em 7 a 16 dias no tratamento com etoposido com recuperação medular em 20 dias (Prod Info VePesid(R), 2000). A mielossupressão é limitante da dose de carboplatina (Van Glabbeke et al., 1988) sendo responsável por infecções e complicações hemorrágicas em 5% dos pacientes (Prod Info Paraplatin(R), 1999). A trombocitopenia de graus III ou IV ocorre em 5% a 31% dos pacientes em tratamento com carboplatina (Eisenberger et al., 1986; Woloschuk et al., 1988). No caso do etoposido, a principal manifestação da mielossupressão é a neutropenia, com freqüência de 17% de graus III ou IV. A cisplatina pode produzir transitória e

moderada mielossupressão com freqüência de 27% de leucopenia, 16% de trombocitopenia e 11% de anemia (Prestakyo et al., 1979a).

A incidência de náuseas e vômitos em pacientes tratados com cisplatina é alta (100%), com início entre 1 e 12 horas após a administração podendo persistir por até uma semana (Kovach et al., 1973). A carboplatina é menos emetogênica do que a cisplatina, numa freqüência de 53% dos pacientes (Caneta et al., 1985), com início de vômitos de 6 a 12 horas após administração, podendo persistir por 24 horas (Smith et al., 1985). Quanto ao tratamento com etoposido ocorre náuseas e vômitos em 31% a 43% de pacientes recebendo terapia intravenosa ou oral (Jungi et al., 1976; Perry et al., 1976), sendo toxicidade limitante de dose na terapia oral (Nissen et al., 1975). Ocorre também dor abdominal e constipação em pacientes tratados com carboplatina (Bristol-Myers Squibb, 1999a). No tratamento com etoposido ocorre mucosite em freqüência superior a 10%, (Nissen et al., 1975), anorexia e diarreia (Bristol Laboratories, 2000).

A nefrotoxicidade é limitante da dose de cisplatina, ocorre em 28 a 36% de pacientes com dose única de 50 mg/m² e manifesta-se pela elevação de creatinina, uréia e ácido úrico séricos (Bristol-Myers Squibb, 1999b). A dose de cisplatina é cumulativa e pode causar insuficiência renal ou crônica (Jakob et al., 1996). A carboplatina é menos nefrotóxica do que a cisplatina, devido a sua maior solubilidade, estabilidade química e ligação a proteínas plasmáticas (Cleare et al., 1978). Os distúrbios eletrolíticos (hipomagnesemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperuricemia e hipocalcemia) ocorrem em pacientes recebendo cisplatina, provavelmente devido ao dano no túbulo renal (Bitran et al., 1982; Lajer e Daugard, 1999). A hipomagnesemia foi relatada em 76% dos pacientes (Schilsky et al., 1982).

A depleção destes eletrólitos em pacientes recebendo carboplatina é de aproximadamente 25% e raramente sintomática (Caneta et al., 1985).

A ototoxicidade é manifestada por zumbido e perda de audição de alta frequência no tratamento com cisplatina, numa frequência de 31% dos pacientes é cumulativa e irreversível (Kovach et al., 1973; Grau et al., 1996).

A neurotoxicidade é limitante de dose da cisplatina, é cumulativa e manifesta-se principalmente por neuropatia periférica reversível, que pode persistir por até um ano ou mais (Mollman et al., 1988; Mollman, 1990). O tratamento com carboplatina também pode causar neuropatia periférica e cefaléia, porém numa frequência menor que 10% (Canetta et al., 1985).

A hepatotoxicidade manifesta-se por elevação reversível de transaminases, bilirrubina e fosfatase alcalina decorrentes de injúria hepatocelular, em pacientes tratados com cisplatina (Hill et al., 1975). Com a carboplatina ocorre numa frequência de 5 a 37% dos pacientes (Bristol-Myers Squibb, 1999). Quanto ao etoposido, quando administrado em altas doses, podem ocorrer hiperbilirrubinemia e elevação de transaminases em aproximadamente três semanas após a administração (Van Echo et al., 1980). Rasheed e Rubin, 2008 aconselham ajuste de dose do etoposido em caso de disfunção hepática.

A alopecia ocorre em 8 a 93% dos pacientes tratados com etoposido (Perry et al., 1975; Nissen et al., 1975; Jungi et al., 1975). No tratamento com carboplatina e cisplatina a frequência é menor que 10% (Caneta et al., 1985).

1.1.5. Tratamento de suporte ao paciente em tratamento com etoposido associado a carboplatina ou cisplatina

O manejo das reações adversas relacionadas ao tratamento quimioterápico antineoplásico pode consistir em: medidas não farmacológicas preventivas, suspensão do tratamento quimioterápico temporária ou definitivamente; redução da dose e administração de outros medicamentos que reduzam ou anulem as reações adversas (Magalhães e Carvalho, 2000; Kurkjian e Ozer, 2008; Blanchard e Hesketh, 2008; Cheryn, 2008).

Para monitorização de possíveis reações adversas relacionadas ao tratamento quimioterápico por combinação de etoposido a carboplatina ou cisplatina, os seguintes parâmetros precisam ser avaliados antes de cada ciclo de tratamento: contagem de células hematopoiéticas, dosagens séricas de eletrólitos (sódio, potássio, cálcio e magnésio), avaliação de função renal (clearance de creatinina, dosagem sérica de uréia e ácido úrico), avaliação de função hepática (dosagens séricas de transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina) (Solimando, 2008a; Solimando, 2008b; Solimando, 2008c). Para o tratamento com cisplatina, deve-se acrescentar dosagem de eletrólitos 48 horas após o tratamento e audiograma periódico (Solimando, 2008b).

A mielossupressão que resulta em anemia, neutropenia e trombocitopenia pode ser prevenida ou tratada com fatores de crescimento hematopoiético. Fatores de crescimento hematopoiéticos são citocinas que comandam a hematopoiese por regulação da proliferação, diferenciação e viabilidade de células do sangue e suas células progenitoras (Metcalf, 1989). Os quatro principais fatores de crescimento aprovados para uso pelo FDA (Food and Drug Administration) são a epoetina alfa

usada na anemia, fator estimulante de colônia de granulócito (G-CSF) e fator estimulante de colônia de macrófago e granulócito (GM-CSF), usados para neutropenia e a interleucina-11 (IL-11) usada em casos de trombocitopenia (Kurkjian e Ozer, 2008). No INCA, a anemia, é tratada com transfusão de sangue total (salvo algumas exceções), a trombocitopenia com transfusão de plaquetas, e a neutropenia em alguns casos com G-CSF.

As náuseas e vômitos muito freqüentes e muito pronunciadas são habitualmente controladas por antieméticos antagonistas dos receptores de serotonina, e de neurocinina e corticóides em alta dose (Chabner et al., 2006).

A constipação, dificuldade de evacuar as fezes ou evacuação em longos intervalos, é muito comum em pacientes com câncer (Mancini e Bruera, 1998). Este sintoma pode estar relacionado a dieta inadequada, desidratação, falta de exercícios, desordens metabólicas e psicológicas (Dukas; Willett; Giovannucci, 2003). Mas também pode ser decorrente do uso do medicamento antineoplásico ou de um medicamento de suporte, os analgésicos opióides, antiácidos, anticolinérgicos, tranqüilizantes, relaxantes musculares, fenotiazinas, diuréticos, anticonvulsivantes e antidepressivos (Talley et al., 2003; Staats et al. 2004).

Como medidas terapêuticas não farmacológicas, o paciente deve ser orientado a aumentar a quantidade de fibras da dieta, aumentar a ingestão de líquidos e incrementar a deambulação e exercícios físicos (Marlett et al., 2002; Dukas, 2003). Essas medidas podem ser suplementadas por agentes formadores de bolo fecal (Farelo de cereais, o *Plantago ovata*, derivado das sementes da erva plantago, e celuloses semi-sintéticas, a metilcelulose e policarbofila cálcica) (Pasricha, 2006).

As medidas preventivas isoladamente, geralmente não são suficientes, sendo necessário o uso de laxativos emolientes (Óleo mineral e sais de docusato), laxativos osmóticos (lactulose, sulfato de magnésio, glicerina, manitol e soluções eletrolíticas de polietilenoglicol) ou estimulantes (Bisacodil, derivados antracênicos e óleo de rícino). A escolha do tratamento depende das condições clínicas do paciente e o do uso de analgésicos opióides, que é determinante na escolha da escada laxativa. Por exemplo, os laxativos formadores de bolo fecal não são recomendados para pacientes em cuidados paliativos, confinados ao leito, já que não conseguem ingerir grande quantidade de líquidos (Klaschik; Nauck; Ostgathe, 2003).

Na verdade, o tratamento da constipação em pacientes com câncer ainda é baseada em evidências experimentais inadequados com poucos estudos clínicos comparativos que determinem o melhor tratamento (Miles et al., 2006).

A nefrotoxicidade, toxicidade dose limitante no tratamento com cisplatina, é controlável por hiperhidratação e estimulação da diurese concomitantes à administração, e administração de sulfato de magnésio. A vigorosa hidratação e diurese forçada através de manitol podem atenuar a incidência e gravidade da toxicidade renal causada pela cisplatina (Santoso et al., 2003). Porém, a significativa depleção de magnésio e potássio devem ser monitoradas através de exames laboratoriais e a suplementação destes eletrólitos durante a administração da cisplatina é recomendada (Lajer et al., 2003).

As toxicidades dermatológicas sistêmicas (alopécia, prurido, eritema, hiperpigmentação, alterações nas unhas) em sua maioria são passageiras e com morbidade mínima, porém, a equipe multidisciplinar de atenção ao paciente oncológico precisa estar atenta à morbidade psicológica potencialmente associada às alterações de auto-imagem (Bonassa, 2005a). Destas reações adversas, o

prurido pode ser um sinal precoce de hipersensibilidade ao medicamento antineoplásico. Por isso, o paciente que apresenta esta reação precisa ser acompanhado com mais atenção. O tratamento consiste em medidas terapêuticas gerais como banho de água morna uma vez ao dia, uso de hidratantes sem álcool e sabonetes apropriados, e uso de medicamentos antihistamínicos, antidepressivos tricíclicos, corticosteroides tópicos e em alguns casos orais. Pode ser necessário o uso de antibióticos para tratar infecções secundárias (Correale et al., 1999).

1.2. Reação adversa a medicamento (RAM)

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) reação adversa a medicamento (RAM) é “Qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico e tratamento de uma enfermidade” (Edwards e Aronson, 2000).

Com relação à gravidade, as RAMs podem ser classificadas conforme Common Terminology Criteria/National Cancer Institute como apresentado no Quadro 3:

Quadro 3: Classificação das RAMs quanto à gravidade

Leves	Quando não requerem tratamentos específicos; achados laboratoriais assintomáticos e achados radiográficos.
Moderadas	quando exige intervenção mínima, local e não invasiva.
Graves	quando requer hospitalização ou intervenção invasiva; transfusão; procedimento radiológico eletivo; endoscopia terapêutica ou cirurgia.
Ameaçadoras da vida ou desabilitantes	Complicações agudas, cardiovasculares ou metabólicas ameaçadoras da vida, tais como insuficiência circulatória, hemorragia e sepsis; necessidade de cuidados intensivos ou procedimentos invasivos de emergência; procedimento radiológico intervencionista de emergência; conseqüências fisiológicas desabilitantes.
Fatais	quando relacionadas a morte do paciente.

Fonte: National Cancer Institute

O diagnóstico de uma reação adversa a medicamento é complexo. É parte de uma ampla avaliação do paciente. Quando o paciente está usando algum medicamento o diagnóstico diferencial deveria incluir a possibilidade de reação adversa, porém como a maioria das reações adversas a medicamento é inespecífica, pode ser confundida com outras causas ou relacionadas a manifestações da doença. O primeiro passo é o conhecimento de todos os medicamentos utilizados pelo paciente, inclusive aqueles usados por auto-medicação, os fitoterápicos e os de uso crônico, e os sintomas relacionados a doença. (Edwards e Aronson, 2000; Aronson, 2004).

A variabilidade entre indivíduos ou num mesmo indivíduo em diferentes ocasiões estão relacionadas à idade, variabilidade genética, patologias associadas, interação com outros medicamentos ou com alimentos e reações idiossincrásicas (Beard e Lee, 2006).

Quanto à idade, os indivíduos mais velhos são mais susceptíveis à reações adversas. A correlação positiva entre idade e número de reações adversas ocorridas, está relacionada à exposição a um maior número de medicamentos, para tratamento de doenças crônicas e a variações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas a faixa etária (Gurwitz e Avorn, 1991).

No idoso, a absorção de medicamentos pode estar prejudicada pelo aumento do pH do estômago afetando a ionização e solubilização de alguns fármacos. Ocorre redução da motilidade e esvaziamento gástrico (Tumer; Scarpace; Lowenthal, 1992). Há um aumento do volume de distribuição de fármacos lipossolúveis decorrente do aumento do tecido adiposo, redução de massa muscular e redução da água corporal, e redução do volume de distribuição dos hidrossolúveis (Gonzales e Tukey, 2006). A redução dos níveis de albumina pode resultar no aumento da fração livre

do fármaco. Ocorre redução do tamanho e do fluxo sanguíneo do fígado dificultando o metabolismo hepático. A excreção é prejudicada pela redução da filtração glomerular, do fluxo renal, da capacidade de reabsorção e perda da função tubular, com uma taxa de função renal aproximadamente 50% mais baixa do que num adulto jovem (Gonzales e Tukey, 2006). Os mecanismos de alterações farmacodinâmicas não são bem conhecidos, podem estar relacionados ao decréscimo do número e sensibilidade de receptores específicos (Hämmerlein; Derendorf; Lowenthal, 1998).

O uso concomitante de medicamentos pode aumentar o risco potencial de ocorrência de reações adversas, que aumenta exponencialmente com o número de fármacos utilizados, em grande parte devido a interações medicamentosas (Bista et al., 2006).

Interação medicamentosa pode ser definida como um fenômeno que ocorre quando a cinética de um fármaco e seus efeitos são alterados para mais ou para menos pela administração anterior ou concomitante de um segundo medicamento. Embora em alguns casos os efeitos de medicamentos combinados sejam benéficos, muitas vezes as interações medicamentosas são indesejáveis, pois a exacerbação dos efeitos farmacológicos de um medicamento pode resultar em reações adversas (Hartshorn e Tatro, 2007).

O risco de interações medicamentosas é clinicamente significativo quando a faixa terapêutica do fármaco é relativamente estreita, onde um aumento de sua concentração conduz à toxicidade, como no caso dos medicamentos quimioterápicos antineoplásicos (Oates, 2006).

1.3. Farmacovigilância

A farmacovigilância é definida pela OMS, como “a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro possível problema relacionado a medicamentos” com quatro grandes objetivos: o reconhecimento mais precoce possível de novas reações adversas; o refinamento e acréscimo de informação sobre suspeitas de reação adversa ou reação conhecida; a revisão de vantagens de uma terapia sobre outra e a comunicação sobre segurança no uso de medicamentos como melhoria da terapêutica (Edwards, 1997).

A notificação espontânea das reações adversas tem-se mostrado um método eficaz de gerar indícios iniciais de que um medicamento esteja causando uma reação adversa (Oates, 2006). Todas as suspeitas devem ser notificadas mesmo quando houver dúvidas quanto à causalidade. As reações adversas graves e as pouco conhecidas merecem especial atenção, mesmo se tratando de medicamento comercializado há mais que cinco anos. Os profissionais de saúde de um modo geral são responsáveis por esta notificação (Dias et al., 2005). Porém, a contribuição do farmacêutico é fundamental para o desenvolvimento de estratégias para melhoria do programa de monitoração e notificação de suspeitas de reações adversas, na prevenção e identificação destas, promovendo o uso seguro e racional de medicamentos (ASHP, 1995).

1.4. Assistência farmacêutica hospitalar

No início do século XX o farmacêutico era o profissional de referência em todos os processos que envolviam a terapia medicamentosa, desde a aquisição, guarda e distribuição até o preparo de praticamente todos os medicamentos prescritos. Em meados da década de 40, com o início da expansão da indústria farmacêutica, o desinteresse pela formulação médica e a ampliação do campo de atuação do farmacêutico, houve uma descaracterização de suas funções com perda da relevância técnica dentro da equipe de saúde e de seu papel social, transformando a farmácia em canal de distribuição de medicamentos industrializados. Nos anos 60, fruto da grande insatisfação dos farmacêuticos com seu novo papel, surgiu nos Estados Unidos um movimento, que resultou em dispensação do medicamento com orientação farmacêutica na farmácia comunitária, e em farmácia clínica na farmácia hospitalar. A farmácia clínica através do conhecimento de informações clínicas do paciente e revisão de literatura de referência para melhor utilização dos medicamentos, passou a contribuir para a melhoria da assistência como suporte à prescrição médica (Holland e Nimmo, 1999).

Os anos 90 introduzem um novo paradigma para a profissão farmacêutica, a prática da Atenção Farmacêutica, definida por Hepler e Strand como “a provisão responsável do tratamento farmacológico, com o propósito de alcançar resultados terapêuticos definidos, que melhorem a qualidade de vida do paciente”. Conceitualmente, entende-se por resultados a cura da doença, eliminação ou redução dos sintomas, diminuição da progressão da doença e a prevenção de doenças ou de condições indesejáveis inerentes ao tratamento (Hepler e Strand, 1990).

A prática da Atenção Farmacêutica tem sido difundida em vários países na última década, com destaque para o desenvolvimento na Espanha. A reunião de especialistas no Consenso de Granada de 1998 definiu Atenção Farmacêutica como a prática profissional na qual o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do paciente, mediante a detecção, prevenção e resolução de problemas relacionados com os medicamentos. A prática de atenção farmacêutica deve ser realizada de forma continuada, sistematizada e documentada, em colaboração com o próprio paciente e com os demais profissionais da equipe interdisciplinar de saúde, com o objetivo de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente (Espejo et al., 2002).

Problemas relacionados a medicamentos são entendidos como problemas de saúde ou resultados clínicos negativos derivados do tratamento farmacológico que, produzidos por diversas causas, têm como consequência o não alcance do objetivo terapêutico desejado ou o aparecimento de efeitos indesejáveis (Fernández-Llimós; Martínez; Faus, 1999.).

No Brasil, a partir da década de 90 com a Resolução 208 do Conselho Federal de Farmácia, que estabeleceu as funções do farmacêutico hospitalar e a Portaria 3916/98 do Ministério da Saúde, que criou a Política Nacional de Medicamentos, houve uma reorientação da assistência farmacêutica, responsabilizando o farmacêutico pela promoção do uso racional de medicamentos.

Em 2002, o Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica apoiado pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), definiu Atenção Farmacêutica como um modelo de prática farmacêutica desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica, que compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças,

promoção e recuperação da saúde de forma integrada à equipe de saúde. Representa a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para melhoria da qualidade de vida e respeitando as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde (Ivama et al., 2002).

A Atenção farmacêutica é destacada no Consenso Brasileiro como uma das entradas do sistema de Farmacovigilância, ao identificar e avaliar problemas/riscos relacionados a segurança, efetividade e desvios da qualidade de medicamentos. Na medida em que os alertas e informes técnicos são gerados, são potencializadas as ações clínicas e o recurso terapêutico pode ser adequado para melhoria da qualidade assistencial (Ivama et al., 2002).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar a segurança do tratamento quimioterápico antineoplásico em pacientes com câncer de pulmão em acompanhamento no Hospital do Câncer I (HCI) / INCA, visando à melhoria da qualidade da atenção oncológica.

2.2. Objetivos específicos

- Desenvolver método para identificação e graduação de reações adversas e para registro do uso de medicamentos convencionais, fitoterápicos, chás ou outras preparações com finalidade terapêutica durante tratamento quimioterápico antineoplásico.
- Caracterizar o perfil de pacientes quanto os potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de reações adversas (idade, co-morbidades, hábitos de vida e exposição ambiental ou ocupacional).
- Caracterizar as reações adversas mais freqüentes durante o curso da quimioterapia e avaliar o impacto sobre a evolução do tratamento antineoplásico.
- Registrar a ocorrência de automedicação, e identificar os produtos utilizados com expectativas terapêuticas.

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Estudo prospectivo, exploratório e observacional, a partir de novos casos de câncer de pulmão diagnosticados no Hospital do Câncer I/INCA, no período de 14 de novembro de 2006 a 17 de dezembro de 2007.

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Câncer.

3.2. Pacientes

Foram considerados elegíveis para o estudo os pacientes do Hospital do Câncer I/INCA, diagnosticados com neoplasia de pulmão com idade entre 18 e 80 anos e indicação para tratamento antineoplásico exclusivamente quimioterápico com sais de platina associado a etoposido.

Foram incluídos 64 pacientes que concordaram em participar do estudo, assinaram o *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido* (Anexo 1) e conseguiram responder à perguntas durante entrevistas de acompanhamento farmacoterapêutico. Somente um paciente recusou-se a participar do estudo. Os pacientes submetidos a tratamento radioterápico em período inferior a 20 dias anteriores à data do primeiro ciclo de quimioterapia não foram incluídos. Em caso de concomitância de agendamentos ou indisponibilidade de acompanhamento, priorizou-se a inclusão de

pacientes com carcinoma pulmonar de células não pequenas nos estádios IIIb com derrame pleural e IV, que são a maioria dos pacientes.

Foram excluídos 02 pacientes que interromperam o tratamento após o primeiro ciclo de quimioterapia e não retornaram para realização da entrevista de acompanhamento.

Nos casos em que houve interrupção do tratamento quimioterápico antineoplásico por progressão da doença, toxicidade grave ou início de radioterapia, o acompanhamento foi interrompido sendo utilizados os dados obtidos até o momento da interrupção.

O estadiamento da doença foi feito pelo Serviço de Cirurgia Torácica do HCl/INCA e seguiu as normas do Sistema Internacional para Estadiamento (Mountain, 1997).

Quanto ao hábito de fumar, os indivíduos foram agrupados como não fumantes, fumantes ativos e ex-fumantes. Foram considerados como não fumantes os indivíduos que fumaram menos do que 100 cigarros ao longo de toda a vida, como fumantes ativos os que fumaram mais de 100 cigarros ao longo da vida e continuaram a fumar em qualquer quantidade durante tratamento quimioterápico antineoplásico e como ex-fumantes os que pararam de fumar até o dia anterior ao primeiro ciclo de quimioterapia e não retornaram ao hábito do fumo.

Quanto aos medicamentos quimioterápicos antineoplásicos, os pacientes foram tratados com carboplatina ou cisplatina associadas a etoposido, por 4 a 6 ciclos, com intervalo de administração de 21 a 28 dias entre os ciclos, conforme conduta médica do Serviço de Oncologia, com os seguintes protocolos:

- Carboplatina com dose calculada pela fórmula de Calvert (Van Warmerdam, 1995) no dia 1, e etoposido 100 mg/m² nos dias 1, 2 e 3, administrados por via

intravenosa (n = 29) ou etoposido 100 mg/m² no dia 1, administrado por via intravenosa e na dose de 200 mg/ m² por via oral nos dias 2 e 3 (n = 22).

- Cisplatina na dose de 80 mg/m² no dia 1 (n = 9) ou na dose de 25 mg/m² nos dias 1, 2 e 3 (n = 2), mais etoposido 100 mg/m² nos dias 1, 2 e 3, administrados por via intravenosa.

3.3. Formulários

Para o acompanhamento farmacoterapêutico foram elaborados os seguintes formulários:

- Formulário de cadastro de pacientes (Anexo 2), elaborado para registro de dados demográficos dos pacientes, história clínica, história social, hábitos de vida e características da doença.
- Formulário de registro de toxicidades (Anexo 3), elaborado para o registro de reações adversas. De acordo com os critérios de elegibilidade do estudo, a expectativa de inclusão era de 5 a 10 pacientes por mês. Em função do tamanho amostral previsto ser relativamente pequeno (≥ 100 pacientes), selecionou-se, para o acompanhamento farmacoterapêutico, as reações adversas já relacionadas aos medicamentos quimioterápicos antineoplásicos e com expectativa de frequência superior a 10%, de acordo com as monografias da carboplatina, cisplatina e etoposido contidas na referência no DRUGDEX[®] Evaluations / MICROMEDEX Healthcare Series. As toxicidades foram graduadas de zero a 4, a partir do Common Terminology Criteria Adverse Events - CTCAE v3.0 (National Cancer Institute).

- Formulário de uso de medicamentos prescritos pelo médico assistente (Anexo 4), elaborado para registro das informações quanto ao uso de medicamentos prescritos por médico do INCA (identificação, frequência, quantidade e período de uso).
- Formulário de uso de medicamentos prescritos por outros médicos de outras instituições e por automedicação (Anexo 5), elaborado para registro das informações quanto ao uso de medicamentos prescritos por médicos de outras instituições, ou medicamentos não prescritos usados por automedicação (identificação, frequência, quantidade e período de uso).
- Formulário de uso de medicamentos fitoterápicos, chás ou outros produtos naturais (Anexo 6), elaborado para registro de informações quanto ao uso de medicamentos fitoterápicos, chás ou outros produtos naturais (identificação, frequência, quantidade e período de uso)
- Formulário de registro domiciliar de uso de medicamentos alopáticos, fitoterápicos e produtos naturais (Anexo 7), elaborado para o registro do uso de medicamentos, fitoterápicos ou produtos naturais (identificação, frequência, quantidade e período de uso), pelo paciente ou seu cuidador, com o intuito de evitar a omissão de informações, por esquecimento.
- Formulário de registro domiciliar de toxicidades (Anexo 8), elaborado para o registro de manifestações clínicas ocorridas entre um ciclo e outro, pelo paciente ou seu cuidador, com o intuito de evitar a omissão de informações (ocorrência, período e frequência), por esquecimento.

3.4. Acompanhamento farmacoterapêutico

Os pacientes foram acompanhados por meio de entrevistas realizadas a cada ciclo do tratamento quimioterápico antineoplásico até a interrupção ou término deste.

Ao comparecer à Central de Quimioterapia no primeiro dia do primeiro ciclo do tratamento, o paciente e seu acompanhante eram esclarecidos quanto aos objetivos e aos procedimentos do estudo e o paciente convidado a participar. Após a obtenção do *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*, eram confirmados dados de cadastro do paciente. Para preenchimento do formulário de registro de toxicidades (Anexo 3) os pacientes eram questionados quanto a ocorrência, frequência e gravidade de alterações funcionais, toxicidades gastrintestinais, dermatológicas, neurológicas e ototoxicidades ocorridas nos trinta dias anteriores à quimioterapia até aquele dia, a fim de complementar informações já colidas no prontuário. Quanto à toxicidade medular, hepática, renal e metabólica, eram registrados os resultados dos exames imediatamente anteriores ao ciclo de quimioterapia, solicitados conforme rotina do Serviço de Oncologia do HC I e disponíveis para consulta através do sistema informatizado do Serviço de Patologia Clínica. Eram colhidas informações quanto ao uso de medicamentos alopáticos prescritos e não prescritos (Anexos 4 e 5), fitoterápicos, chás ou outros produtos naturais (Anexo 6) nos trinta dias anteriores à quimioterapia. Os pacientes eram perguntados sobre quais produtos estavam usando, qual médico havia prescrito, desde quando estavam usando, para quê estavam usando e como estavam usando os produtos. As respostas dos pacientes eram confrontadas com relatório gerencial de dispensação ambulatorial do sistema de gestão hospitalar Absolute, e com as receitas manuscritas, quando necessário, para maior confiabilidade das informações.

Ao término das perguntas direcionadas, o paciente era questionado quanto a outros eventos adversos, os quais eram registrados à parte no campo destinado a

observações, e os formulários (Anexos 7 e 8) eram entregues. O paciente e o seu acompanhante eram orientados a registrar em domicílio o uso, a frequência, a quantidade e o período de uso de medicamentos alopáticos, fitoterápicos, chás e produtos naturais, e a ocorrência, período e frequência de toxicidades inerentes ao tratamento quimioterápico antineoplásico. Para finalizar, era solicitado ao paciente que trouxesse uma bolsa com todos os medicamentos por ele utilizados na próxima entrevista.

Nos ciclos subseqüentes, usando a mesma metodologia, o paciente era entrevistado para registro das reações adversas relacionadas ao tratamento ocorridas no período, e uso de medicamentos alopáticos, fitoterápicos e produtos naturais. Eram usados como apoio os formulários de registro domiciliar (Anexos 7 e 8), as embalagens comerciais dos medicamentos trazidos pelos pacientes, as receitas manuscritas e o sistema informatizado de gerenciamento de movimentação de medicamentos ABSOLUTE.

Com relação à confiabilidade dos relatos dos pacientes, buscamos conferir as informações em diferentes momentos de entrevista, colher dados em domicílio para dificultar a possibilidade de esquecimento e comparar as informações, quando possível, com os dados laboratoriais ou clínicos.

A evolução clínica do paciente entre uma entrevista e outra, eram acompanhadas por contato direto com o médico oncologista ou através de anotações deste ou de outros profissionais no prontuário médico.

Para acompanhamento após o último ciclo de tratamento o paciente era entrevistado após a consulta médica ou na vinda ao hospital para algum exame, ou ainda por telefone, quando não havia possibilidade da presença do paciente.

3.5. Análise estatística

Para gerenciamento do banco de dados e análises estatísticas, foi usado o Software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versão 13)

O teste do qui-quadrado foi usado para comparação de dados de frequência, com exceção das comparações com valor menor que 5 em que usou-se o teste de Fisher.

O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi sempre igual ou menor do que 0,05 (5%).

O risco relativo foi calculado para incidência de reações adversas ao longo do tratamento, para ocorrência de reações adversas associadas ao tratamento quimioterápico antineoplásico em qual quer grau e nos graus 3 ou 4.

O intervalo de confiança foi calculado para investigar diferenças entre os grupos.

4. RESULTADOS

A Tabela 1 mostra os dados demográficos dos 62 pacientes do estudo. Quanto ao sexo, a distribuição foi homogênea. Observa-se um predomínio do nível baixo de escolaridade, com 68% de pacientes que estudaram só até o nível fundamental, confirmado pela maior frequência de pacientes que desempenhavam atividades domésticas ou relacionadas (35%). No ítem outras atividades, foram agrupados 2 médicos, 1 professor e 1 agricultor. Quanto ao hábito de fumar, 15% dos pacientes mantiveram o hábito ao longo do tratamento quimioterápico com uma média de 3 cigarros por dia.

Tabela 1: Dados demográficos (N = 62)

CARACTERÍSTICAS	PACIENTES	%
IDADE	61,6 (59,3 – 63,8)	
SEXO		
Feminino	30	48,4
Masculino	32	51,6
Total de pacientes	62	100
ESCOLARIDADE		
Analfabeto	1	1,6
Alfabetizado	1	1,6
Fundamental incompleto	28	45,2
Fundamental	12	19,4
Médio	12	19,4
Superior	8	12,9
ATIVIDADE PROFISSIONAL		
Domésticas ou similar	22	35,5
Administração	11	17,7
Comércio	11	17,7
Motorista ou similar	9	14,5
Construção civil/ Indústria	5	8,1
Outras	4	6,5
TABAGISMO		
Não fumantes	9	14,5
Ex-fumantes	45	72,6
Fumantes ativos	8	12,9

Idade mediana (IC_{95%})

Dentre as co-morbidades apresentadas na Tabela 2, destacam-se as do sistema cardiovascular e do trato gastrintestinal com freqüências de 50 e 18%, respectivamente, sendo a hipertensão a mais freqüente. Durante o período de acompanhamento farmacoterapêutico, surgiram outras co-morbidades: trombose venosa profunda (n = 2), candidíase vaginal (n = 1), hipertensão arterial sistêmica (n = 2), diabetes (n = 1) dados não mostrados na tabela).

Tabela 2: Co-morbidades (N = 62)

CO-MORBIDADE	PACIENTES	%
Não	24	38,7
Sim	38	61,3
TIPO		
CARDIOVASCULAR		
Hipertensão arterial sistêmica	25	40,3
Insuficiência cardíaca	3	4,8
Aneurisma da aorta abdominal	1	1,6
Acidente vascular encefálico	1	1,6
Infarto do miocárdio	1	1,6
METABÓLICA		
Diabetes	8	12,9
Dislipidemia	1	1,6
GASTROINTESTINAL		
Gastrite	7	11,3
Úlcera péptica	3	4,8
Diverticulite	1	1,6
RESPIRATÓRIA		
Bronquite	3	4,8
Rinite alérgica	1	1,6
Enfisema pulmonar	1	1,6
INFLAMATÓRIA		
Artrose	3	4,8
Bursite do ombro	1	1,6
Tendinite	1	1,6
Lupus eritematoso	1	1,6
Esclerodermia	1	1,6
RENAL		
Insuficiência renal	1	1,6
PSIQUIÁTRICA		
Psicose maníaca depressiva	1	1,6
ETOLÓGICA		
Surdez	1	1,6
Labirintite	1	1,6
GINECOLÓGICA		
Mioma	1	1,6
HEMATOLÓGICA		
Trombocitopenia	1	1,6

Quanto ao estadiamento da doença verifica-se na Tabela 3 um predomínio do diagnóstico de pacientes com doença avançada (84%).

Tabela 3: Características da doença (N = 62)

	PACIENTES	%
DIAGNÓSTICO		
CPCNP	52	83,9
CPCP	10	16,1
TIPO HISTOLÓGICO		
Adenocarcinoma	35	56,5
Carcinoma epidérmicoide	12	19,4
Carcinoma de pequenas células	10	16,1
CPCNP não classificado	5	8,1
ESTADIAMENTO		
CPCNP Ib	1	1,6
CPCNP IIa	1	1,6
CPCNP IIb	1	1,6
CPCNP IIIa	1	1,6
CPCNP IIIb	4	6,5
CPCNP IIIb c/ derrame pleural	3	4,8
CPCNP IV	41	66,1
CPCP doença limitada	2	3,2
CPCP doença extensa	8	12,9
PRESENÇA DE METÁSTASE		
Não	13	21,0
Sim	49	79
TIPO DE METÁSTASE		
Óssea	12	24,5
Pulmonar	11	22,4
Linfonodal	11	22,4
Hepática	5	10,2
Supra-renal	5	10,2
Pleural	4	8,2
Cerebral	3	6,1

CPCNP: carcinoma pulmonar de células não pequenas

CPCP: carcinoma pulmonar de células pequenas

Quanto ao tratamento, 51 pacientes foram tratados com a associação de carboplatina e etoposido e 11 pacientes foram tratados com associação de cisplatina e etoposido. A Tabela 4 mostra uma comparação entre possíveis interferentes na

escolha da associação de etoposido com um ou outro composto de platina. Comparando-se os grupos conforme as variáveis idade, diagnóstico, estadiamento e comorbidades houve diferença estatisticamente significativa apenas para a variável estadiamento. Isto sugere uma preferência pelo uso de carboplatina nos pacientes com doença avançada.

Tabela 4: Escolha da combinação quimioterápica

VARIÁVEL	PREVALÊNCIA				P
	CARBOPLATINA/ ETOPOSIDO		CISPLATINA/ ETOPOSIDO		
	N = 51		N = 11		
	n	%	n	%	
IDADE	61,9 (59,2 – 64,5)		60,5 (55,5 – 65,5)		
DIAGNÓSTICO					
CPCNP	43	84,3	9	81,8	1,00
CPCP	8	15,7	2	18,2	
ESTADIAMENTO					
Doença localizada	4	7,8	6	54,5	0,0011
Doença avançada	47	92,2	5	45,5	
CO-MORBIDADES					
0	20	39,2	4	36,4	1,00
≥ 1	31	60,8	7	63,6	

Os valores de idade correspondem a mediana com seus respectivos intervalos de confiança. Os demais valores correspondem ao número de indivíduos em cada grupo.

CPCNP: carcinoma pulmonar de células não pequenas

CPCP: carcinoma pulmonar de células pequenas

Em negrito nível de significância de $P \leq 5\%$

Na Tabela 5, o grupo de pacientes tratados com carboplatina e etoposido é comparado com o grupo tratado com cisplatina e etoposido com relação à evolução do tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à duração ou interrupção do tratamento. Dentre os pacientes, 21 (34%) interromperam o tratamento proposto de 4 ciclos. Destes, 15 interromperam por progressão da doença, 3 por toxicidade hematológica (neutropenia), que resultou em

um óbito por aplasia medular e choque séptico e 3 pacientes interromperam por agravamento de comorbidades (um por trombocitopenia sem causa estabelecida, outro submetido a laparoscopia exploratória por úlcera péptica perfurada e o terceiro por episódio de taquicardia não esclarecida).

Tabela 5: Evolução do tratamento

TRATAMENTO	CARBOPLATINA/ ETOPOSIDO		CISPLATINA/ ETOPOSIDO		P
	N = 51		N = 11		
	n	%	n	%	
Duração					
< 4 ciclos	17	33,3	4	36,4	1,0
≥ 4 ciclos	34	66,7	7	63,6	
Interrupção					
Por progressão da doença	12	23,5	3	27,3	0,57
Por toxicidade hematológica	3	5,9	0	0,0	
Por co-morbidade	2	3,9	1	9,1	

Os valores correspondem ao número de indivíduos em cada grupo

A Tabela 6 mostra a comparação das freqüências de reações adversas atribuídas ao tratamento entre o grupo de pacientes que usou carboplatina/etoposido e o grupo que usou cisplatina/etoposido. Houve diferença entre os grupos apenas para trombocitopenia e vômito, conforme diferença percentual e intervalo de confiança. A freqüência de vômito foi 38,7% maior no grupo tratado com cisplatina/etoposido em relação ao grupo tratado com carboplatina/etoposido. Houve predomínio de ocorrência de vômito nos graus I e II nas duas associações de tratamento e apenas 1 paciente tratado com cisplatina/etoposido apresentou grau III desta toxicidade (dados não mostrados na tabela). Dentre os pacientes tratados com a associação carboplatina/etoposido, 23 apresentaram trombocitopenia, sendo 19

pacientes com graus I e II, e 4 pacientes com graus III e IV (dados não mostrados na tabela).

Tabela 6: Reações adversas atribuídas ao tratamento quimioterápico antineoplásico

REAÇÃO ADVERSA	PREVALÊNCIA				DIFERENÇA PERCENTUAL	
	CARBOPLATINA/ ETOPOSIDO		CISPLATINA/ ETOPOSIDO			
	N = 51		N = 11		δ	IC _{95%}
	N	%	N	%		
HEMATOLÓGICA						
Neutropenia	38	74,5	8	72,7	+1,8	-20,3 a +32,7
Neutropenia febril	13	25,5	4	36,4	-10,9	-35,9 a +19,1
Anemia	40	78,4	6	54,5	+23,9	-3,6 a +51,9
Trombocitopenia	23	45,1	0	0,0	+45,1	+16,2 a +58,6
GASTRINTESTINAL						
Vômito	22	43,1	9	81,8	-38,7	-71,2 a -20,5
Náusea	34	66,7	8	72,7	-6,1	-37,5 a +16,2
Constipação	35	68,6	7	63,6	+5,0	-20,2 a +35,3
Mucosite	23	45,1	5	45,5	-0,4	-28,1 a +29,1
Dor abdominal	20	39,2	5	45,5	-6,2	-34,0 a +23,0
Diarréia	16	31,4	2	18,2	+13,2	-18,3 a +32,1
CONSTITUTIVA						
Fadiga	28	54,9	4	36,4	+18,5	-12,8 a +43,3
NEUROLÓGICA						
Neuropatia periférica	7	13,7	3	27,3	-13,5	-34,8 a +16,5
AUDITIVA						
Zumbido	5	9,8	2	18,2	-8,4	-25,5 a +21,6
Redução da audição	2	3,9	1	9,1	-5,2	-17,1 a +23,6
RENAL						
Creatinina \geq 1,3 mg/dL	1	2,0	0	0,0	+2,0	-24,0 a +10,3
DERMATOLÓGICA						
Alopecia	43	84,3	10	90,9	-6,6	-36,2 a +7,8
Prurido	14	27,5	3	27,3	0,2	-30,9 a +22,3
Descamação	7	13,7	4	36,4	-22,6	-47,0 a +6,4
Hiperpigmentação	3	5,9	0	0,0	+5,9	-20,3 a +15,9

Os valores correspondem ao número (N) e ao percentual (%) de indivíduos que, em qualquer ciclo apresentaram novas reações adversas ou agravamento de manifestações clínicas pré-existentes. δ representa a diferença entre as frequências das reações nos protocolos carboplatina/etoposido e cisplatina/etoposido, com seus respectivos intervalos de confiança.

IC_{95%} Intervalo de confiança

Ao final do acompanhamento, foram realizados 214 ciclos de quimioterapia, 177 ciclos de carboplatina/etoposido e 37 ciclos de cisplatina/etoposido. Além de

acompanhar a prevalência das reações adversas, observamos também a densidade de incidência destas entre os grupos de tratamento conforme dados da Tabela 7. Para avaliar a mielossupressão foram analisados 163 ciclos do grupo tratado com carboplatina associada a etoposido e 33 ciclos do grupo tratado com cisplatina e etoposido, por indisponibilidade de exames laboratoriais na avaliação do último ciclo de tratamento.

Confirma-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos na ocorrência de vômito e trombocitopenia. Carboplatina em associação a etoposido oferece um risco relativo duas vezes menor de provocar vômito do que cisplatina associada a etoposido. Porém, apesar da maior incidência no grupo que usou cisplatina/ etoposido, em ambos os grupos houve predomínio de vômito nos graus I e II. No grupo tratado com carboplatina/etoposido, dos 37 ciclos com ocorrência de vômito, 97% foram de grau I e II e no grupo tratado com cisplatina/etoposido em 16 episódios de vômito a incidência foi de 94%. Quanto a vômito de grau III, houve ocorrência em apenas 1 ciclo em cada grupo, sem diferença estatisticamente significativa entre eles (RR = 0,43; IC_{95%} = 0,03 - 6,49; P = 0,516) (dados não mostrados na tabela).

Quanto à trombocitopenia, o risco relativo entre os grupos foi indefinido, já que não houve relato de ocorrência no grupo tratado com cisplatina e etoposido. Dos 28 episódios no grupo que usou carboplatina/etoposido, 4 episódios foram de graus III ou IV (dados não mostrados na tabela).

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento também em relação à anemia. Carboplatina associada a etoposido ofereceu um risco relativo aproximadamente 2 vezes maior que cisplatina associada a etoposido. No grupo que usou carboplatina/etoposido ocorreram 110 episódios de

anemia. Destes, 3 episódios foram de grau III. No grupo que usou cisplatina/etoposido ocorreram 15 episódios de anemia, com 1 episódio de grau III (dados não mostrados na tabela).

Tabela 7: Incidência de reações adversas ao longo do tratamento quimioterápico

REAÇÃO ADVERSA	INCIDÊNCIA		RISCO		P
	CARBOPLATINA/ ETOPOSIDO	CISPLATINA/ ETOPOSIDO	RR	IC _{95%}	
HEMATOLÓGICA					
Neutropenia	515	454	1,13	0,76 – 1,70	0,5241
Neutropenia febril	26	67	0,81	0,33 – 1,97	0,4508
Anemia	711	400	1,78	1,13 – 2,79	0,0013
Trombocitopenia	173	0	*	*	0,0064
GASTRINTESTINAL					
Vômito	211	432	0,49	0,31 – 0,78	0,0048
Náusea	493	500	0,99	0,67 – 1,46	0,9468
Constipação	491	545	0,90	0,51 – 1,59	0,7301
Mucosite	175	189	0,93	0,44 – 1,94	0,8388
Dor abdominal	170	212	0,80	0,38 – 1,68	0,5597
Diarréia	102	54	1,88	0,46 – 7,76	0,3652
CONSTITUTIVA					
Fadiga	588	700	0,84	0,53 – 1,34	0,7261
NEUROLÓGICA					
Neuropatia periférica	47	182	0,26	0,09 – 0,71	0,0147
AUDITIVA					
Zumbido	66	216	0,30	0,13 – 0,72	0,0100
Redução da audição	7	129	0,05	0,01 – 0,44	0,0031
RENAL					
Creatinina ≥ 1,3 mg/dL	13	0	*	*	1,0000
DERMATOLÓGICA					
Alopecia	920	946	0,97	0,89 – 1,06	1,0000
Prurido	108	206	0,53	0,24 – 1,16	0,1510
Descamação	56	162	0,35	0,13 – 0,90	0,0380
Hiperpigmentação	23	0	*	*	1,0000

O cálculo da incidência foi feito de acordo com a fórmula: Incidência = [nº de novas reações adversas / Σ (pacientes sem manifestação clínica antes do tratamento x nº de ciclos)] x 1000. Foram consideradas apenas as novas reações, em qualquer grau, ocorridas ao longo dos ciclos do tratamento.

O risco relativo (RR) de carboplatina/etoposido em relação a cisplatina/etoposido foi calculado usando-se o número real de novas reações.

* Risco relativo indefinido.

IC_{95%} Intervalo de confiança

Em negrito nível de significância de P ≤ 5%

A Tabela 8 mostra a comparação entre as freqüências de reações adversas de graus III ou IV no grupo de pacientes que usou carboplatina/etoposido e no grupo que usou cisplatina/etoposido. Não encontramos diferença entre os grupos.

Tabela 8: Reações adversas graus III ou IV

REAÇÃO ADVERSA	PREVALÊNCIA				DIFERENÇA PERCENTUAL	
	CARBOPLATINA/ETOPOSIDO		CISPLATINA/ETOPOSIDO			
	N = 51		N = 11		δ	IC _{95%}
	N	%	N	%		
HEMATOLÓGICA						
Neutropenia	34	66,7	8	72,7	-6,0	-37,5 a +16,2
Neutropenia febril	13	25,5	4	36,4	-10,9	-35,9 a +19,1
Anemia	3	5,9	1	9,1	-3,2	-15,7 a +25,7
Trombocitopenia	4	7,8	0	0,0	7,8	-18,5 a +18,5
GASTRINTESTINAL						
Vômito	1	2,0	1	9,1	-7,1	-18,3 a +21,6
Náusea	4	7,8	3	27,3	-19,4	-39,9 a +10,2
Constipação	16	31,4	5	45,5	-14,1	-41,9 a +14,7
Mucosite	1	2,0	1	9,1	-7,1	-17,1 a +23,6
Dor abdominal	4	7,8	1	9,1	-1,3	-14,3 a +27,8
DERMATOLÓGICA						
Prurido	3	5,9	0	0,0	5,9	-20,3 a +15,9
Descamação	1	2,0	1	9,1	-7,1	-18,3 a +21,6

Os valores correspondem ao número (N) e ao percentual (%) de indivíduos que, em qualquer ciclo apresentaram reações adversas graus III e IV.

δ representa a diferença entre as freqüências das reações nos protocolos carboplatina/etoposido e cisplatina/etoposido, com seus respectivos intervalos de confiança. IC_{95%} Intervalo de confiança

Como para a maioria das reações adversas, não houve diferença entre os grupos de tratamento e, considerando-se o número pequeno de indivíduos no grupo tratado com cisplatina/etoposido, optamos por analisar os dados em conjunto, a fim de obter o risco relativo do tratamento quimioterápico antineoplásico para esta amostra de pacientes, conforme mostrado na Tabela 9. Quanto à ocorrência de hiperpigmentação, fadiga, neuropatia periférica, zumbido, redução da audição e aumento de creatinina não foi encontrado risco relativo estatisticamente significativo

atribuível ao tratamento quimioterápico antineoplásico. Os resultados sugerem um risco relativo 31 vezes maior de vômito, 23 vezes maior de trombocitopenia, 14 vezes maior de alopecia, 7 vezes maior de prurido, 6 vezes maior de dor abdominal, 5 vezes maior de náusea, 4 vezes maior de anemia e 2 vezes maior de constipação. Para descamação, mucosite, diarreia, neutropenia e neutropenia febril, o risco foi indefinido, já que não houve relato destas manifestações clínicas antes do tratamento.

Tabela 9: Risco associado ao tratamento quimioterápico antineoplásico

REAÇÃO ADVERSA	PREVALÊNCIA				RISCO		
	ANTES		DEPOIS		RR	IC _{95%}	P
	N	%	N	%			
HEMATOLÓGICA							
Neutropenia	0	0,0	46	74,2	*	*	< 0,0001
Neutropenia febril	0	0,0	17	27,4	*	*	< 0,0001
Anemia	12	19,3	50	80,6	4,2	2,5 – 7,0	< 0,0001
Trombocitopenia	1	1,6	23	37,1	23,0	3,2 – 165,1	< 0,0001
GASTRINTESTINAL							
Constipação	27	43,5	53	85,5	2,0	1,4 – 2,6	< 0,0001
Náusea	10	16,1	46	74,2	4,6	2,6 – 8,3	< 0,0001
Vômito	1	1,6	31	50,0	31,0	4,4 – 220,1	< 0,0001
Dor abdominal	5	8,1	28	45,2	5,6	2,3 – 13,6	< 0,0001
Mucosite	0	0,0	28	45,2	*	*	< 0,0001
Diarréia	0	0,0	18	29,0	*	*	< 0,0001
CONSTITUTIVA							
Fadiga	46	74,2	54	87,1	1,2	0,99 – 1,40	0,069
NEUROLÓGICA							
Neuropatia periférica	9	14,5	17	27,4	1,9	0,91 – 3,91	0,0776
AUDITIVA							
Zumbido	7	11,3	14	22,6	2,0	0,87 – 4,62	0,0937
Redução da audição	10	16,1	12	19,3	1,2	0,56 – 2,57	0,6382
RENAL							
Creatinina ≥ 1,3 mg/dL	2	3,2	3	4,9	1,5	0,26 – 8,67	1,0000
DERMATOLÓGICA							
Alopecia	4	6,4	56	90,3	14,0	5,4 – 36,2	< 0,0001
Prurido	3	4,8	19	32,2	6,3	2,0 – 20,3	0,0002
Descamação	0	0,0	11	17,7	*	*	0,0005
Hiperpigmentação	0	0,0	3	4,8	*	*	0,2439

Os valores correspondem ao número de pacientes (N) que apresentaram a manifestação clínica antes e depois do tratamento quimioterápico antineoplásico.

O risco relativo (RR) foi calculado usando-se o número de indivíduos que apresentaram a manifestação antes e depois do tratamento.

Os valores foram expressos tomando-se como referência as manifestações ocorridas depois do tratamento.

* Risco relativo indefinido.

IC_{95%} Intervalo de confiança.

Em negrito nível de significância de $P \leq 5\%$.

Ao analisar o risco relativo da ocorrência de reações adversas de graus III ou IV, conforme Tabela 10, verificamos significância estatística nas ocorrências de constipação e neutropenia, com risco relativo de 31 vezes para constipação e indefinido para neutropenia e neutropenia febril, já que não houve relato destas manifestações no início do tratamento. Dos 17 pacientes com neutropenia febril, 9

pacientes foram internados para tratamento da infecção, representando 43% dos pacientes que necessitaram de internação durante o acompanhamento. Destes, 4 pacientes foram tratados com fator estimulante de crescimento de granulócitos, durante o período de internação e em 1 deles foi feito tratamento profilático secundário. Houve atraso no tratamento quimioterápico antineoplásico de 9 pacientes

Dos 42 pacientes que apresentaram neutropenia graus III ou IV, 8 pacientes não fizeram o ciclo subsequente. Dos 34 pacientes que continuaram o tratamento, em 12 pacientes (32%) foi feita redução na dose do próximo ciclo (em 2 casos redução só do composto de platina e em outros 2 só do etoposido). Ao analisar a evolução dos 22 pacientes (68%) em que não houve redução de dose, verificamos que em 9 pacientes (41%) houve neutropenia grave no próximo ciclo, acarretando internação de 2 pacientes dos 3 casos de neutropenia febril (dados não mostrados na tabela).

Tabela 10: Risco associado a ocorrência de reações adversas graus III ou IV

REAÇÃO ADVERSA	PREVALÊNCIA				RISCO		
	ANTES		DEPOIS		RR	IC _{95%}	P
	N	%	N	%			
HEMATOLÓGICA							
Neutropenia	0	0,0	42	67,7	*	*	< 0,0001
Neutropenia febril	0	0,0	17	27,4	*	*	< 0,0001
Anemia	0	0,0	4	6,4	*	*	0,12
Trombocitopenia	0	0,0	4	6,4	*	*	0,12
GASTRINTESTINAL							
Constipação	2	3,2	21	33,9	10,50	2,6 – 42,91	< 0,0001
Náusea	0	0,0	7	11,3	*	*	0,01
Dor abdominal	2	3,2	5	8,1	2,50	0,5 – 12,4	0,44
Vômito	0	0,0	2	3,2	*	*	0,49
Mucosite	0	0,0	2	3,2	*	*	0,49
DERMATOLÓGICA							
Prurido	0	0,0	3	4,8	*	*	0,24
Descamação	0	0,0	2	3,2	*	*	0,49

Os valores correspondem ao número de pacientes (N) e de percentual (%) que sofreram reação adversa de grau III ou IV antes e depois do tratamento quimioterápico antineoplásico.

O risco relativo (RR) foi calculado usando-se o número que indivíduos que sofreram a reação adversa de grau III ou IV antes e depois do tratamento.

Os valores foram expressos tornando-se como referência a reações adversas ocorridas depois do tratamento.

* Risco relativo indefinido.

IC_{95%} Intervalo de confiança.

Em negrito nível de significância de $P \leq 5\%$.

A Tabela 11 apresenta outras manifestações clínicas relatadas pelos pacientes, observadas pela pesquisadora ou relatadas em prontuário.

Tabela 11: Outras manifestações clínicas (N = 62)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	PACIENTES	%
Rubor facial	8	12,9
Soluço	7	11,3
Quelite angular	5	8,1
Distúrbio visual	5	8,1
Amenorréia (N = 30)	2	6,7
Edema de membros inferiores	4	6,5
Salivação excessiva	3	4,8
Flebite	2	3,2
Rash cutâneo	2	3,2
Hiperglicemia	2	3,2
Sudorese intensa	1	1,6
Reação tipo anafilactóide	1	1,6
Eritema acral	1	1,6

Para traçar o perfil de uso de medicamentos pelos pacientes do estudo, os medicamentos, inclusive fitoterápicos, foram agrupados em classes farmacológicas no Anexo 9, de acordo com a indicação terapêutica.

Os medicamentos usados por prescrição médica, quer seja dos médicos do INCA ou de outras instituições, foram agrupados por classe farmacológica no Anexo 10, de acordo com a frequência de uso. No momento zero os mais usados por prescrição de outros médicos foram os medicamentos anti-hipertensivos, usados por 21 pacientes (31%), ansiolíticos, usados por 6 pacientes (9,7%) e antiulcerosos/antiácidos usados por 4 pacientes (6,4%). Os demais ficaram abaixo da frequência de uso dos prescritos por médicos do INCA, e não foram usados por mais que três indivíduos. Depois do início do tratamento quimioterápico antineoplásico, estas classes continuaram a ser as mais prescritas por médicos de outras instituições, demonstrando continuidade de tratamento.

Os medicamentos usados por automedicação foram agrupados por classe farmacológica no Anexo 11, de acordo com a frequência de uso. Os laxativos foram os mais frequentes tanto antes quanto depois do tratamento. Antes do tratamento, 11 pacientes (18%) usavam medicamentos convencionais e 7 (11%) usavam fitoterápicos por automedicação, sendo que 3 destes associavam medicamentos convencionais e fitoterápicos. Portanto, 15 pacientes (24%) usavam medicamentos sem prescrição médica. Após início do tratamento quimioterápico antineoplásico houve aumento para 23 pacientes (37%) que usaram medicamentos convencionais e 10 pacientes (16%) que usaram fitoterápicos, sendo que 3 destes associaram medicamentos convencionais e fitoterápicos. Portanto, o dobro de pacientes usou medicamentos por automedicação após o início do tratamento (dados não mostrados no anexo).

A variação de uso de medicamentos entre os períodos antes e depois do início do tratamento quimioterápico antineoplásico é apresentada na Tabela 12. Foram listados os medicamentos usados por prescrição médica e automedicação com frequência de uso superior a 10%. Quanto aos usados por prescrição médica, houve diferença entre a frequência de uso antes e depois do tratamento, no uso dos medicamentos antieméticos, antiulcerosos/antiácidos, propulsivos, analgésicos opióides, antibacterianos, ansiolíticos e laxativos. Quanto aos usados por automedicação, houve diferença estatisticamente significativa no uso de laxativos antes e depois do tratamento.

Tabela 12: Medicamentos usados antes e depois do tratamento quimioterápico antineoplásico

CLASSES FARMACOLÓGICAS	PREVALÊNCIA				DIFERENÇA	
	ANTES		DEPOIS		PERCENTUAL	
	N	%	N	%	δ	IC _{95%}
USADOS POR PRESCRIÇÃO MÉDICA						
Antieméticos	0	0,0	62	100,0	100,0	+91,7 a 100,0
Propulsivos	3	4,8	43	69,4	64,5	+49,6 a +75,1
Antiulcerosos/antiácidos	24	38,7	51	82,3	43,5	+26,7 a +57,0
Antibacterianos	5	8,1	29	46,8	38,7	+23,5 a +51,8
Laxativos	8	12,9	31	50,0	37,1	+21,1 a +50,7
Analgésicos opióides	25	40,3	38	61,3	21,0	+3,4 a +36,8
Ansiolíticos	10	16,1	23	37,1	21,0	+5,4 a +35,3
Analgésicos	26	41,9	35	56,5	14,5	-3,0 a +30,8
Mucolíticos	4	6,5	10	16,1	9,7	-1,8 a +21,4
Anti-hipertensivos	25	40,3	30	48,4	8,1	-9,2 a +24,7
Antitrombóticos	6	9,7	11	17,7	8,1	+4,3 a +20,5
Antidepressivos	4	6,5	9	14,5	8,1	-3,1 a +19,6
Anti-inflamatórios não esteroidais	7	11,3	12	19,4	8,1	-4,9 a +20,9
Anti-inflamatórios esteroidais	8	12,9	12	19,4	6,5	-6,7 a +19,5
Antiasmáticos	11	17,7	11	17,7	0,0	-13,6 a +13,6
USADOS POR AUTOMEDICAÇÃO						
Laxativos	9	14,5	19	30,6	16,1	+1,3 a +30,1
Analgésicos	3	4,8	7	11,3	6,5	-3,7 a +17,1

Os valores correspondem ao número (N) e percentual (%) de indivíduos que usaram algum medicamento de determinada classe farmacológica, antes e depois do tratamento quimioterápico antineoplásico.

δ representa a diferença percentual entre as freqüências de uso dos medicamentos antes e depois do tratamento, tomando-se como referência o que foi usado depois.

IC_{95%} Intervalo de confiança.

Além do uso de medicamentos convencionais e fitoterápicos, foi registrado também o uso de complemento alimentar com indicação terapêutica por 1 paciente e de produtos derivados de plantas. Conforme mostrado na Tabela 13, a freqüência de uso de cada produto foi menor que 10%, sendo que a babosa foi a planta mais utilizada com expectativa de cura. Os produtos derivados de plantas sob a forma de chás, xaropes e óleos foram usados por 15 pacientes (24%), com expectativa de cura do câncer ou para redução dos sintomas relacionados a doença, antes do início do tratamento quimioterápico antineoplásico. Depois do início do tratamento, 14

pacientes (23%) usaram algum destes produtos. As plantas foram usadas sozinhas ou em associação, num mesmo preparado (dados não mostrados na tabela).

O registro do uso de medicamentos fitoterápicos, de produtos derivados de plantas ou medicamentos convencionais por automedicação, de um modo geral, não foi observado no prontuário.

Tabela 13: Produtos derivados de plantas

INDICAÇÃO PRESUMIDA	PREVALÊNCIA			
	ANTES		DEPOIS	
	N	%	N	%
CURATIVO DO CÂNCER				
Chá de graviola	2	3,2	1	1,6
Xarope de babosa	4	6,5	3	4,8
Suco de iriri	1	1,6	1	1,6
Chá de picão			1	1,6
Óleo de copaíba	1	1,6	1	1,6
Seiva de jatobá	1	1,6	1	1,6
Suco de saião	1	1,6	1	1,6
Chá de aroeira	1	1,6		
Óleo de cupuaçu	1	1,6	1	1,6
REDUÇÃO DE SINTOMAS				
Chá de camomila	1	1,6	1	1,6
Xarope de guaco	2	3,2	3	4,8
Farinha de linhaça	1	1,6	1	1,6
Suco de boldo			1	1,6
Xarope de agrião	2	3,2	4	6,5
Xarope de assa peixe	1	1,6	1	1,6
Suco de trançagem	2	3,2	2	3,2

Os valores correspondem ao número (N) e percentual (%) de indivíduos que usaram produtos derivados de plantas, antes e depois do tratamento quimioterápico antineoplásico.

5. DISCUSSÃO

Este trabalho teve como um de seus objetivos o desenvolvimento de um método direcionado a pacientes com câncer de pulmão em tratamento quimioterápico, numa proposta exploratória de caracterização da prevalência de reações adversas e do uso, por prescrição médica ou por automedicação, de fármacos convencionais, fitoterápicos e produtos naturais.

O pioneirismo deste estudo é determinado pela inserção do farmacêutico na equipe de atenção oncológica, com a oportunidade de aproximação aos pacientes em acompanhamento regular pelo Serviço de Oncologia. O estudo foi desenhado para caracterizar problemas relacionados a medicamentos vivenciados por pacientes em tratamento oncológico. Portanto, acreditamos que tanto a metodologia quanto os resultados do estudo sejam subsídio científico importante para implantação da prática de atenção farmacêutica no HCl/INCA.

A escolha do câncer de pulmão como objeto de estudo foi feita com base na grande prevalência desta neoplasia na população brasileira (BRASIL, 2008a); na faixa etária avançada característica da maioria dos pacientes (Brown et al., 1996; Uehara et al., 2000), com alta probabilidade de múltiplo uso de medicamentos para tratamento de co-morbidades; na facilidade de acompanhamento, por ser uma patologia tratada no HCl e por apresentar protocolo de tratamento quimioterápico restrito a dois medicamentos, reduzindo a diversidade de reações adversas.

Como estratégia para desenvolvimento de um método de acompanhamento farmacoterapêutico, realizou-se entrevistas com os pacientes a cada ciclo de quimioterapia, consultas ao prontuário médico e aos resultados de exames

laboratoriais e buscou-se integração à equipe multidisciplinar de cuidados ao paciente. O estudo não previa nenhuma intervenção nas condutas de acompanhamento clínico, mas apenas uma análise exploratória do perfil dos pacientes e da realidade de tratamento no INCA. Assim, o método de acompanhamento farmacoterapêutico foi acomodada à rotina do Serviço de Oncologia e à conveniência do paciente: as entrevistas limitaram-se às datas já estabelecidas para vinda do paciente ao hospital e os resultados laboratoriais foram baseados apenas em exames disponíveis, realizados de acordo com a rotina de atendimento clínico.

Com relação aos pacientes, foram incluídos apenas aqueles com prescrição de quimioterapia exclusiva, já que o foco do estudo consistia em avaliar reações adversas relacionadas ao tratamento quimioterápico antineoplásico. Assim, os pacientes com tratamento exclusivamente cirúrgico e os que faziam radioterapia concomitante ao tratamento quimioterápico, não foram incluídos. Este critério de seleção causou um direcionamento para pacientes com doença avançada, já que o tratamento cirúrgico e radioterápico são preferidos para doença em estágio inicial. Com relação às variáveis clínicas ou demográficas tais como presença de comorbidades e uso de medicamentos concomitantes, não houve qualquer tipo de seleção. Neste aspecto, a abordagem deste estudo difere de estudos clínicos controlados, porque caracteriza uma amostra real de pacientes, com grande diversidade de fatores capazes de influenciar a ocorrência das reações adversas. Embora, este cenário traga uma dificuldade por conta da necessidade de caracterizar tais variáveis, ele aumenta a possibilidade de detectar reações adversas ou outras dificuldades de acompanhamento clínico, por abranger situações de risco indefinido, normalmente evitadas em estudos clínicos convencionais.

Este estudo não teve como objetivo identificar novas reações adversas ou estabelecer a causalidade da ocorrência destas reações de forma individualizada, mas sim caracterizar a prevalência e o manejo das reações adversas mais importantes. Uma vez definidas as reações adversas a serem exploradas, foram elaborados formulários específicos para registro objetivo e graduação das toxicidades, baseado no relato de pacientes, resultados de exames laboratoriais e informações do prontuário médico.

A caracterização das reações adversas foi dificultada por algumas situações. Tanto a toxicidade hepática quanto os distúrbios eletrolíticos não puderam ser avaliados, porque as provas de função hepática e as dosagens eletrolíticas não eram rotineiramente realizadas a cada ciclo de tratamento, inviabilizando a análise estatística. A caracterização de toxicidades medular e renal decorrentes do último ciclo de tratamento foi prejudicada, porque os exames laboratoriais não eram rotineiramente realizados imediatamente após o término do tratamento, já que o intuito da avaliação laboratorial numa rotina de tratamento quimioterápico antineoplásico é avaliar a condição clínica do paciente para realizar o próximo ciclo de tratamento. A análise de variação de peso não foi feita, embora fosse uma intenção inicial, porque os registros foram subjetivos, mediante informação do paciente, já que a Farmácia não dispunha de instrumento de medida para tal avaliação.

Com relação à confiabilidade dos relatos dos pacientes, as informações foram conferidas em diferentes momentos da entrevista e os dados colhidos em domicílio com a finalidade de evitar o esquecimento foram confirmados, quando possível, com dados laboratoriais ou clínicos. Uma preocupação relacionada à acurácia dos dados obtidos por relato dos pacientes é a possibilidade de sugestão pela informação oferecida pelo entrevistador. Tal risco é inevitável já que os pacientes em

tratamento quimioterápico e seus familiares necessitam de informações verbais e escritas sobre as toxicidades relacionadas ao tratamento, assim como orientação quanto às alternativas de controle destas reações adversas (Bonassa, 2005b). De qualquer forma, como a informação sobre os efeitos indesejáveis do tratamento e a orientação para manejo destes já fazem parte da rotina de cuidados ao paciente da equipe de enfermagem do HCl/INCA, a sugestão, ainda que exista, não foi introduzida pela abordagem de acompanhamento farmacoterapêutico de nosso estudo.

Com relação aos dados demográficos, a mediana de idade de 61 anos (IC_{95%} 59-64 anos) foi similar a de outros estudos envolvendo pacientes com câncer de pulmão, independentemente do tipo histológico (Pfeiffer, 1995; Bonomi et al., 2000; Kelly et al., 2001). Com relação à ocupação profissional, houve um predomínio de atividades domésticas ou afins, o que parece de acordo com a baixa escolaridade. Quanto à exposição ocupacional como fator de risco para câncer de pulmão, a única profissão que se destaca é a de um dos pacientes que trabalhou fazendo cromagem de metais no Ministério do Exército. Estudos epidemiológicos têm estabelecido associação entre a exposição à compostos de cromo hexavalente e câncer de pulmão (Gibb et al., 2000; Luippold et al., 2003), com risco relativo aproximadamente quatro vezes maior nos indivíduos expostos em relação aos não expostos (Zamboni, 2005). Entretanto, como este paciente também era fumante, é difícil avaliar a real consequência desta exposição. Com relação ao tabagismo, observamos história prévia em 85,5% dos pacientes, o que está de acordo com as estimativas de que 80 a 90 % dos casos de câncer de pulmão ocorram entre fumantes (Alberg e Samet, 2003; Wakalee et al., 2007). Dentre os pacientes que nunca fumaram, uma paciente relatou espontaneamente ter convivido por muitos anos com o marido que era fumante. Segundo o estudo “Mortalidade atribuível ao tabagismo passivo na população

brasileira”, o tabagismo passivo é responsável pela morte de pelo menos 2.655 não fumantes a cada ano no Brasil (BRASIL, 2008b). O tabagismo passivo não foi abordado de forma objetiva em nosso estudo e, por isso, não pôde ser quantificado.

Com relação à presença de comorbidades, 61% dos pacientes (IC_{95%} 49-72%) apresentavam pelo menos uma comorbidade no início do tratamento. Este resultado é semelhante ao apresentado num inquérito de base populacional em que 75% (IC_{95%} 67-81%) dos indivíduos na faixa etária de 60 a 69 anos, apresentavam pelo menos uma doença crônica (Barros et al., 2003), mas parece inferior ao resultado de um estudo clínico com pacientes diagnosticados com carcinoma pulmonar com idade média de 64 anos, em que 84% (IC_{95%} 79-88%) apresentavam comorbidades pré-operatórias (Sánchez et al., 2006). Esta aparente diferença pode ser um artefato decorrente do pequeno tamanho amostral do nosso estudo em comparação aos demais ou pode ser devida a falhas de informação no registro em prontuário médico ou omissão por parte do paciente. Quanto à prevalência das comorbidades, a hipertensão arterial sistêmica foi a mais freqüente (40%), o que está de acordo com a faixa de prevalência determinada em cidades do Brasil (22% a 44%) a partir de inquéritos de base populacional (Mion et al., 2007).

Com relação às características da doença, o tipo histológico predominante foi o adenocarcinoma, o que está de acordo com o padrão de distribuição descrito na literatura (Charloux, 1997; Barcelos, 2005). Quanto ao estadiamento, encontrou-se um predomínio de doença avançada tanto para indivíduos com carcinoma pulmonar de células não pequenas (84,5% dos pacientes diagnosticados nos estádios IIIb com derrame pleural e IV), quanto para aqueles diagnosticados com carcinoma pulmonar de células pequenas (80% dos pacientes). Apesar deste resultado estar de acordo com o estabelecido por outros autores (Cersosimo, 2002; Stupp et al., 2004; Barros et

al., 2006; Govindan et al.; 2006). Conforme já descrito, o critério de inclusão de pacientes no estudo já direcionou a amostra para o predomínio de doença avançada.

Quanto ao tratamento quimioterápico antineoplásico no INCA, a combinação de compostos de platina (cisplatina ou carboplatina) com etoposido é utilizada tanto para os pacientes diagnosticados com carcinoma pulmonar de células não pequenas quanto no de células pequenas, apesar de estudos clínicos controlados sugerirem a superioridade de quimioterápicos de terceira geração (vinorelbine, gemcitabina, paclitaxel e docetaxel) combinados à cisplatina no tratamento de pacientes com carcinoma pulmonar de células não pequenas, tanto em taxa de resposta quanto em aumento de sobrevida (Pfister et al., 2004).

Para analisar as razões de escolha do composto de platina, comparou-se o grupo de pacientes tratados pela combinação quimioterápica de carboplatina e etoposido com os tratados com cisplatina e etoposido, com relação a variáveis que pudessem influenciar nesta escolha. Encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa na variável estadiamento, sugerindo a escolha de carboplatina no tratamento de pacientes com doença avançada. Este resultado está de acordo com as diretrizes para tratamento de carcinoma pulmonar de células não pequenas (BRASIL, 2002) e para tratamento de pacientes com carcinoma pulmonar de células pequenas (BRASIL, 2003). A carboplatina passou a ser utilizada como um análogo da cisplatina devido ao seu perfil de toxicidade mais favorável, que dispensa hidratação tão vigorosa e uso de antieméticos caros, simplificando e reduzindo o custo do tratamento ambulatorial (Ruckdeschel, 1994). Porém, a equivalência na eficácia terapêutica entre estes compostos sempre foi discutida. Já em 1998, Lokich e Andersen sugeriram a superioridade da cisplatina. Bem recentemente, Ardizoni et al. (2007), analisaram nove estudos com um total de 2968 pacientes e concluíram que a taxa de resposta e,

em certos subgrupos, a sobrevida, foram ligeiramente superiores para cisplatina quando comparadas à carboplatina, sem indução de toxicidade grave.

Ao avaliar-se a influência da escolha do composto de platina no cumprimento do tratamento planejado e no motivo para interrupção do tratamento, verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O principal motivo de interrupção do tratamento foi progressão da doença, em 24% dos pacientes, seguido por toxicidade hematológica, e comorbidades pré-existentes, possivelmente agravadas pelo tratamento, numa frequência de 5% para cada uma. A toxicidade hematológica, especificamente neutropenia, resultou num caso de óbito no grupo tratado por carboplatina e etoposido, similar aos 2% de óbito reportados por Pfeiffer et al. (1995) e Schmittel et al. (2006). O resultado indicando progressão da doença como o principal motivo para interrupção do tratamento, sugere que o maior problema do tratamento seja a eficácia limitada, relacionada ao estadiamento avançado da maioria dos pacientes ou à escolha do tratamento.

Com relação à ocorrência de reações adversas relacionadas ao tratamento quimioterápico antineoplásico, sabe-se que a citotoxicidade inespecífica destes agentes a outras células do organismo é esperada, e inclusive pode ser um indicador de eficácia do medicamento (Di Maio, 2005). Entretanto, é importante que essas toxicidades sejam bem conhecidas pelos profissionais de saúde, controlados com medidas terapêuticas ou medicamentos de suporte, de modo que, entre um ciclo e outro, o paciente retorne parcial ou integralmente a parâmetros clínicos iniciais, sem prejuízo no cumprimento do tratamento inicialmente planejado (Anderson, 2000).

Numa primeira análise, comparou-se a prevalência de reações adversas, em qualquer grau, entre pacientes tratados com carboplatina ou cisplatina. Encontrou-se diferença entre os grupos, de acordo com intervalos de confiança, na ocorrência de

vômito e trombocitopenia. Este resultado foi confirmado pela análise da incidência de reações ao longo do tratamento e está de acordo com os dados de uma recente revisão sistemática (Rajeswaran et al., 2008). Esta revisão, em que 17 estudos clínicos controlados foram analisados totalizando 4792 pacientes, sugere que as reações adversas relacionadas a regimes baseados em cisplatina e carboplatina sejam substancialmente diferentes: o esquema baseado em cisplatina está associado a maior risco de náuseas e/ou vômitos e a menor risco de trombocitopenia quando comparado ao esquema baseado em carboplatina. Nenhuma outra diferença significativa com relação à toxicidade entre os dois compostos de platina foi estabelecida.

Como a gravidade da ocorrência das reações adversas pode interferir na evolução do tratamento ou colocar a vida do paciente em risco, estratificou-se a comparação entre os grupos para as reações adversas de graus III ou IV. Não foi encontrada qualquer diferença no perfil de toxicidade entre os dois grupos de tratamento. Isto pode estar relacionado ao número limitado de pacientes, com reduzido poder estatístico. Outra questão que dificulta a comparação entre os dados em questão e a meta-análise é o fato de que a avaliação clínico-laboratorial no nosso estudo era feita em torno do 18º dia do ciclo, e não semanalmente, como na maioria dos estudos clínicos controlados da meta-análise.

Desta forma, como não houve diferença entre os grupos de tratamento com relação às toxicidades de graus III ou IV, o risco associado ao tratamento quimioterápico antineoplásico foi avaliado independente da escolha do composto de platina. Encontramos aumento de risco associado ao tratamento quimioterápico com carboplatina ou cisplatina e etoposido para a ocorrência das seguintes reações

adversas: anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril, constipação, náusea, vômito, mucosite, dor abdominal, diarreia, alopecia, prurido e descamação.

Quanto à ocorrência de fadiga, neuropatia periférica, zumbido, redução da audição e aumento de creatinina, não foi encontrado aumento do risco, provavelmente pelo fato de estes sintomas estarem relacionados à comorbidades próprias da faixa etária ou à própria doença. Entretanto, o resultado também pode estar relacionado ao pequeno tamanho amostral do estudo, com baixo poder estatístico. A ausência de nefrotoxicidade, refletida pela manutenção dos níveis séricos de creatinina, deveu-se provavelmente à adequação da estratégia de prevenção, baseada em hiper-hidratação pré e pós-quimioterapia e administração concomitante de manitol para diurese forçada, conforme protocolo já preconizado (Santoso et al., 2003). Além disso, a depleção de magnésio e de potássio, relacionadas ao uso de cisplatina, mesmo com função renal normal, são rotineiramente prevenidas pela administração de cloreto de potássio e sulfato de magnésio antes da quimioterapia (Lajer et al., 2003).

Ao analisar-se o risco associado ao tratamento quimioterápico em relação a ocorrência de reações adversas de graus III ou IV, encontrou-se significância estatística na ocorrência de neutropenia, neutropenia febril e constipação. A neutropenia grave é fortemente associada a risco de infecção clinicamente importante, principal causa de morbidade, mortalidade, atraso de tratamentos e aumento de custos para instituições de saúde (Bennett, 2003). Neste estudo ocorreu neutropenia de graus III ou IV em 68% dos pacientes (IC_{95%} 55 - 78%) e neutropenia febril em 27% dos pacientes (IC_{95%} 18 - 40%). A prevalência de neutropenia de graus III ou IV descrita em outros estudos é muito variável (20 a 92%), possivelmente em função do uso de fator estimulador de granulócitos (G-CSF), a critério médico, em alguns dos protocolos. Estes mesmos estudos apontam uma prevalência de 0 a 17% de

neutropenia febril, o que parece inferior aos nossos achados, possivelmente como reflexo do uso de G-CSF como medida profilática (Pfeiffer et al., 1995; Cardenal et al., 1999; Bonomi et al., 2000; Noda et al., 2002; Belani et al., 2005; Banerji et al., 2006; Schimittel et al., 2006; Hanna et al., 2006).

Dentre as opções para redução da incidência de neutropenia febril está o uso de G-CSF, redução de dose ou interrupção do tratamento e uso profilático de antibióticos limitado a algumas circunstâncias (Kurkjian e Ozer, 2008). Neste estudo, nenhum dos pacientes fez profilaxia primária com G-CSF. Para os pacientes que apresentaram neutropenia de grau III ou IV em qualquer momento do tratamento, a conduta clínica variou entre as seguintes opções: 1) redução da dose de antineoplásico no ciclo seguinte (32%), atraso do próximo ciclo de quimioterapia até a recuperação da contagem de neutrófilos (15%), manutenção da dose e do agendamento do ciclo seguinte (38%), interrupção do tratamento (7%). Além disso, foi registrada a ocorrência de 1 óbito (2%) e 21% dos pacientes não fizeram o próximo ciclo. Dentre os 16 pacientes em que não houve redução de dose, observou-se reincidência de neutropenia grave (grau III ou IV) no próximo ciclo em 56% dos casos, ocorrência de neutropenia febril em 19%, com internação em 12% dos casos.

Neste estudo, metade dos pacientes que tiveram neutropenia febril foi internada para tratar a infecção, o que representou 43% dos pacientes que necessitaram de internação durante todo o período de acompanhamento. Dentre os 9 pacientes internados por neutropenia febril, 4 (44%) foram tratados com G-CSF e em um destes pacientes, com diagnóstico de carcinoma pulmonar de células não pequenas doença limitada foi feito tratamento profilático secundário nos próximos ciclos.

Estudos clínicos controlados para avaliar a redução de neutropenia associada à quimioterapia pelo uso de G-CSF em profilaxia primária demonstraram significativa

redução da incidência, duração e gravidade de neutropenia e de neutropenia febril, com redução do tempo de tratamento com antibióticos intravenosos e de dias de hospitalização (Crawford et al., 1991; Trillet-Lenoir et al., 1993; Timmer-Bonte et al., 2005). Em 1994, a American Society of Clinical Oncology (ASCO) formulou um guia de orientações para utilização de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). Estas recomendações foram atualizadas em 1996, 1997, 2000 e 2006. Na atualização de 2006, o comitê estabelece que a redução de neutropenia febril é um importante resultado que justifica o uso de G-CSF em profilaxia primária, quando o risco de neutropenia febril associado ao protocolo é de aproximadamente 20%, desde que não exista outro regime quimioterápico equivalente em que não seja necessário o uso de fator estimulante (Smith et al., 2006). Grossi e Tiseo (2006), com base em uma extensa revisão de diferentes protocolos clínicos, não recomenda que a profilaxia primária seja adotada para os protocolos quimioterápicos com combinações de platina para tratamento de carcinoma pulmonar de células não pequenas, baseado na incidência esperada de neutropenia febril, na ausência de profilaxia de 15%, para os tratamentos baseados em platina de terceira geração.

O estudo em questão indicou frequência de neutropenia febril superior a 20%, com internação de 15% do total de pacientes para tratar infecções decorrentes. Acredita-se que seja importante fazer uma revisão da conduta de profilaxia de neutropenia febril no tratamento de pacientes com câncer de pulmão com carboplatina ou cisplatina em associação com etoposido no INCA, de forma a avaliar o impacto do uso de G-CSF em evitar as intercorrências clínicas que aumentam o custo do tratamento e colocam em risco a vida do paciente, bem como em minimizar as múltiplas reduções de dose, que podem prejudicar a eficácia do tratamento (Khan; Dhadda; Fyfe, 2007).

A ocorrência de constipação é um problema freqüente e angustiante em pacientes com câncer avançado (Mancini e Bruera, 1998). Dentre os possíveis fatores de risco, podemos citar a dieta pobre em fibras, o sedentarismo, a depressão e a sedação relacionadas ao estado geral do paciente, distúrbios metabólicos, desidratação (decorrente de vômitos, febre, poliúria, menor ingestão de líquidos e uso de diuréticos), hipercalcemia, comorbidades como hipotireoidismo e diabetes (Brandão, 2006) e uso de medicamentos com efeito constipante, como antiespasmódicos, antidepressivos, anticonvulsivantes, antiácidos, antieméticos e opióides (Pappagalo, 2001; Talley et al., 2003; Staats et al. 2004).

Ao analisar-se a ocorrência de constipação antes do tratamento quimioterápico antineoplásico, verificou-se que 3,2% dos pacientes já apresentavam constipação de grau 3. Após o tratamento, a freqüência de constipação de grau 3 aumentou para 34%. Apesar do potencial de constipação relacionado diretamente ao uso de carboplatina (Bristol-Myers Squibb, 1999), é possível que tal aumento seja decorrente também da ação de medicamentos coadjuvantes usados para suporte de reações adversas. Com relação aos analgésicos opióides, o uso aumentou de 40% antes do início do tratamento para 61% durante o curso da quimioterapia. O aumento desproporcional na freqüência de constipação se comparada ao aumento do uso de opióides sugere que outros fatores associados ao tratamento quimioterápico, incluindo mudanças fisiológicas e emocionais e uso de outros medicamentos de suporte, contribuam significativamente para o risco de constipação.

A constipação quando não controlada pode resultar em complicações que vão desde a distensão abdominal até a perfuração do intestino. Entretanto, existem evidências de que o tratamento deste sintoma seja freqüentemente negligenciado por médicos e enfermeiros (Mancini e Bruera, 1998, Max et al., 2007). Neste estudo,

observou-se que não existe uma profilaxia anticonstipante para o paciente em tratamento quimioterápico, apesar do reconhecido risco associado ao uso de antagonistas serotoninérgicos, que fazem parte do protocolo institucional de prevenção de êmese. Não observou-se nenhum encaminhamento para nutricionista ou fisioterapeuta por queixa de constipação em qualquer momento do tratamento.

Quanto à intervenção farmacológica, a prescrição só ocorre quando o paciente retorna ao ambulatório e o problema já está instalado e, em muitas vezes, o paciente já tomou medidas para resolvê-lo a seu critério, recorrendo à automedicação, especificamente ao uso fitoterápicos, derivados antracênicos (cáscara sagrada e sene), que quando mal utilizados e sem monitorização podem causar diarreia com perda eletrolítica, cólicas, fraqueza, incoordenação motora e hipotensão ortostática. Mesmo nos casos em que há prescrição de óleo mineral para uso eventual, “se necessário”, muitos pacientes manifestaram dúvidas quanto à frequência, o momento de início e a duração do uso. A inserção de uma equipe multidisciplinar, com associação de abordagens preventivas associada ao tratamento farmacológico, poderia minimizar esta reação adversa.

Durante o acompanhamento farmacoterapêutico, outras manifestações clínicas foram relatadas pelos pacientes, observadas ou registradas no prontuário. Tais manifestações são reações adversas relacionadas ao tratamento quimioterápico com composto de platina e etoposido, mas com previsão de frequência inferior a 10% e, por isso, não foram avaliadas sistematicamente em nossa abordagem. Estas foram rubor facial (Hoetelmans et al, 1996; Tonkin et al, 1993; Windom et al, 1992; Weidmann et al, 1999), soluço (Umeki, 1991), distúrbio visual (Bristol-Myers Squibb, 1999), amenorréia (Choo, et al, 1985), flebite (Dorr; Fritz, 1980; Rodenhuis et al, 1998), rash cutâneo (Bristol Laboratories, 1998; Beyer et al, 1992; Cheng et al, 1996),

hiperglicemia (Belani et al, 2005; Dispenzieri & Loprinzi, 1997), reação tipo anafilactóide (González et al, 2000) e eritema acral (Vakalis et al, 1998).

Quanto ao perfil de utilização de medicamentos no início do tratamento, observou-se predomínio do uso de analgésicos por prescrição médica, numa frequência de 42%, seguido por analgésicos opióides, anti-hipertensivos, anti-ulcerosos e antiácidos. Os analgésicos estão entre os medicamentos mais consumidos no mundo (Roumie e Griffin, 2004). Estudos de base populacional mostram que o consumo de analgésicos no Brasil varia de 9 a 27%. O consumo de analgésicos entre os pacientes de nosso estudo foi aparentemente superior ao da população em geral, o que está de acordo com a frequência de dor associada ao processo tumoral.

A frequência de uso de anti-hipertensivos parece estar de acordo com a prevalência de hipertensão entre as comorbidades apresentadas pelos pacientes no início do tratamento. Da mesma forma, os anti-hipertensivos foram os medicamentos mais prescritos por médicos de outras instituições e não observamos variação no uso depois do início do tratamento quimioterápico antineoplásico, refletindo a continuidade do acompanhamento clínico.

Com relação aos demais medicamentos, observou-se aumento no consumo de antieméticos, propulsivos, antiulcerosos/antiácidos, antibacterianos, laxativos, analgésicos opióides e ansiolíticos. Tais classes farmacológicas são opções terapêuticas para suporte de reações adversas aos medicamentos quimioterápicos antineoplásicos ou para alívio de sintomas da própria doença. Entre os medicamentos usados como suporte às toxicidades, os antieméticos são prescritos profilaticamente para todos os pacientes. Os antiulcerosos/antiácidos são prescritos eventualmente de forma profilática, mas também para tratar sintomas já estabelecidos por co-

morbidades ou decorrentes de toxicidade. Quanto aos antibacterianos, a prescrição só ocorre mediante a instalação de um quadro de infecção. De forma semelhante e conforme já discutido, os laxativos também só são prescritos após a ocorrência de constipação como reação adversa.

Medicamentos convencionais e fitoterápicos foram usados por automedicação em 24% dos pacientes antes do tratamento quimioterápico antineoplásico e em 48% dos pacientes durante o tratamento, com predomínio do uso de laxativos nos dois períodos. A automedicação, procedimento caracterizado pela iniciativa do doente ou de seu responsável em utilizar um produto para tratamento de doenças ou alívio de sintomas (Arrais et al., 1997), é uma prática bastante difundida não apenas no Brasil (Loyola Filho et al., 2004; Sá; Barros; Sá, 2007; Vitor et al., 2008), mas também em outros países (Covington, 2006). De acordo com estudo para caracterizar a utilização de medicamentos na população brasileira, 25% dos indivíduos usam medicamentos sem prescrição médica (Carvalho et al., 2005).

As razões pelas quais as pessoas se automedicam, de modo geral, está relacionado à dificuldade de se conseguir consulta médica, o desespero movido por sintomas ou pela possibilidade de adquirir uma doença, informações sobre medicamentos pela mídia, internet etc. (Arrais et al., 1997). No caso dos pacientes do estudo, o consumo predominante de laxativos reflete o incômodo causado pela constipação, com significativo impacto na qualidade de vida dos pacientes, e a inadequação do atendimento oncológico neste aspecto, talvez por subestimação da morbidade relacionada a esta reação adversa.

Dentre os tipos de medicina alternativa e complementar, o uso de fitoterápicos tem sido o mais comum entre os pacientes com câncer, variando de 14% a 72% (Elias e Alves, 2002; Molassiotis et al., 2005, Ezeome e Anarado, 2007). Neste estudo, os

fitoterápicos foram usados por 16% dos pacientes durante o tratamento, sendo a constipação o motivo principal para esta utilização. Este resultado confirma a necessidade de revisão do tratamento profilático para constipação.

Os produtos derivados de plantas foram usados por 23% dos pacientes, com uma frequência de uso de cada produto inferior a 10%. É possível que tenha ocorrido omissão da informação, embora durante todo o acompanhamento, os pacientes tenham demonstrado extrema confiança, entusiasmo pelo estudo e satisfação pela atenção recebida.

O produto derivado de planta mais usado neste estudo foi o lambedor feito com folhas da babosa. A planta chamada popularmente de babosa é a *Aloe spp.*, da família das liliáceas. É usada como planta medicinal há séculos e sua crescente popularidade justifica-se por suas supostas propriedades terapêuticas, com atividades anti-inflamatória, antimicrobiana, hipoglicêmica, laxativa, emoliente e até mesmo antitumoral (Reynolds e Dweck, 1999). As diversas espécies de *Aloe* são amplamente utilizadas em todo o mundo por pacientes com câncer (Ezeome e Anarado, 2007; Molassiotis et al., 2005) ou por pacientes com outras expectativas terapêuticas (Dannemann et al., 2008; Rodriguez-Fragoso et al., 2007; Shakeel et al., 2007; Amira e Okubadejo, 2007; Vendruscolo et al., 2005; Morais et al., 2005; Pereira et al., 2004; Yeh et al., 2003). Apesar de estudos pré-clínicos relacionarem a *Aloe-emodin* à morte de células de carcinoma pulmonar por apoptose (Lee et al., 2001; Lee, 2001; Yeh et al., 2003; Lee et al., 2006; Lai et al., 2007), ainda não existem estudos clínicos controlados que assegurem a segurança e a eficácia clínica da *Aloe* na cura do câncer de pulmão. A toxicidade mais fortemente relacionada à *Aloe* é a hepatite aguda (Rabe et al., 2005; Bottenberg et al., 2007; Curciarello et al., 2008).

Esse estudo foi importante porque caracterizou reações adversas relacionadas ao tratamento quimioterápico antineoplásico e o uso de medicamentos prescritos e não prescritos. Além disso, a proximidade do paciente, as consultas ao prontuário e o contato estreito com a equipe de enfermagem e com o médico assistente permitiu a identificação de outros problemas relacionados a medicamentos e algumas intervenções foram feitas por extrema necessidade.

Logo na primeira entrevista com o paciente, para esclarecer como preencher o formulário de registro domiciliar de reações adversas, observou-se grande preocupação com a ocorrência de reações adversas e medidas de controle destas. Apesar de já terem recebido orientação na consulta de enfermagem, ainda necessitavam de reforço das informações, principalmente quanto ao uso de medicamentos de suporte e ao procedimento de tratamento quimioterápico antineoplásico. Os pacientes tinham dúvidas principalmente a respeito do início e duração do tratamento antiemético oral, do uso da metoclopramida e do óleo mineral, prescritos como “se necessário”. Quanto à terapia quimioterápica oral com etoposido, em seguida à administração intravenosa no primeiro dia de cada ciclo, percebemos que alguns pacientes não tinham clareza quanto ao horário em que deveriam tomar o medicamento. Assim, para alguns pacientes houve necessidade de identificação de doses com datas e horários e entrega do etoposido oral no dia em que o paciente iniciou o tratamento injetável.

Quanto aos problemas relacionados à efetividade do tratamento, destacam-se três casos. O primeiro deles é de uma paciente que, ao ser questionada sobre o uso de medicamentos prescritos por outros médicos, relatou o uso de sulfato de condroitina associado à glucosamina para tratamento de artrite. A associação de sulfato de condroitina e glucosamina tem sido bastante utilizada como suplemento

alimentar no tratamento de osteoartrite (Clegg et al., 2006). O uso de glucosamina apresenta um risco potencial de diminuir a eficácia de etoposido, por decréscimo da expressão de topoisomerase (Yun et al., 1995). Ao identificar a interação potencialmente desfavorável, o médico foi informado sobre o uso do suplemento alimentar e o risco de interação com o etoposido e o paciente foi orientado pela farmacêutica a suspender o uso do suplemento alimentar. O segundo caso trata da prescrição do anticonvulsivante fenitoína pelo médico oncologista para uma paciente que teve um episódio de convulsão pouco esclarecido. A fenitoína é um indutor enzimático da família 3A do complexo P-450 e o etoposido é metabolizado principalmente pela enzima CYP3A4. Portanto, é possível que o uso concomitante de fenitoína e etoposido resulte numa interação medicamentosa, com redução da atividade do etoposido (Kivisto et al., 1995). Ao identificar esta possibilidade, o médico foi informado e tomou a decisão de suspender o uso de fenitoína, por entender que não havia indícios suficientes de que o paciente necessitasse deste medicamento. O terceiro caso é de uma paciente em que foi identificado descontrole da pressão arterial pelo uso de sub-dose de captopril (1 comprimido de 25 mg ao dia). A paciente foi orientada a retornar ao seu médico cardiologista, o medicamento foi ajustado para 1 comprimido a cada 8 horas e a pressão arterial foi normalizada.

Ainda com relação à efetividade do tratamento, algumas observações quanto à ocorrência de vômito são importantes. Constatou-se que os episódios de vômito ocorreram a partir do 4º dia do início da administração do quimioterápico antineoplásico em 54% dos pacientes tratados com carboplatina e etoposido e em 78% dos pacientes tratados com cisplatina e etoposido, aproximadamente quando termina o tratamento oral (previsto para 3 a 5 dias). Não há uma padronização e clareza quanto ao início da terapia oral e início e duração do tratamento quanto ao uso

de medicamento de reforço, “se necessário”. Além disso, o esquema de tratamento antiemético é o mesmo para pacientes tratados com carboplatina ou com cisplatina, apesar destes possuírem perfil de toxicidade gastrointestinal bem definido (Ardizoni, 2007). Já que o estudo sugere uma interação adversa entre antagonistas serotoninérgicos, analgésicos opióides e o antineoplásico causando constipação, a terapia antiemética é um importante aspecto a ser avaliado. Acreditamos que uma revisão do protocolo de terapia antiemética no tratamento quimioterápico com compostos de platina associados a etoposido, talvez com maior duração do tratamento oral, possa garantir maior benefício ao paciente.

Em relação à segurança, destacamos 3 episódios em que houve equívoco no registro de peso do paciente. As conseqüências de erros envolvendo medicamentos antineoplásicos podem ser devastadoras devido à estreita margem terapêutica destes medicamentos (Fassoulaki e Pavlou, 1989; Charlier et al., 2004). A prescrição da dose de cisplatina, carboplatina e etoposido baseia-se no peso do paciente para cálculo da superfície corporal, ou usado na fórmula específica de cálculo da dose de carboplatina. Como o registro de variação de peso fazia parte do formulário a ser preenchido, foi possível desconfiar do equívoco, conferir o peso do paciente e solicitar ao médico a correção da dose. Erros na prescrição de medicamentos são a causa mais comum de eventos adversos evitáveis (Bates et al., 1995). Portanto, é necessária uma rotina abrangente e detalhada de conferência da prescrição, dispensação e administração do medicamento quimioterápico, por farmacêuticos e enfermeiros. Para isto, a prescrição deve estar completa com todas as informações necessárias, inclusive quanto a modificações de dose devido à toxicidade (Cohen et al., 1996; Slama et al., 2005). Pudemos constatar que quando há conferência, esta é

feita a distância, apenas com base no que consta no prontuário, o que dificulta a detecção de eventuais equívocos.

A despeito da frequência de uso de plantas medicinais como produto acabado ou *in natura*, muito pouco se conhece sobre o risco de ocorrência de reações adversas decorrentes de interações adversas destas com medicamentos convencionais (Elmer et al., 2007). Elias e Alves, 2002 revelaram que mais da metade de pacientes com câncer submetidos a uma pesquisa quanto ao uso de medicina alternativa e complementar não informaram ao médico o tratamento alternativo. Observou-se a falta de registros no prontuário médico quanto ao uso de fitoterápicos, produtos naturais ou medicamentos convencionais usados por automedicação, como um problema de segurança para o paciente. O paciente precisa ser encorajado a relatar o uso de qualquer produto usado como tratamento alternativo, a fim de que possa ser advertido quanto aos riscos da utilização destes produtos, numa atmosfera receptiva e baseada em evidências (Cassileth e Deng, 2004; Romie e Griffin, 2004).

O Consenso de Atenção Farmacêutica considerou a Atenção Farmacêutica uma das entradas do sistema de Farmacovigilância pela identificação e avaliação de problemas relacionados com a segurança, efetividade e desvios da qualidade de medicamentos, gerando notificações e novos dados para o Programa Internacional de Vigilância de Produtos Farmacêuticos da OMS através da Unidade de Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A ANVISA implantou o Projeto Hospitais Sentinela (PHS) com o propósito de construir uma rede de hospitais em todo o país, para notificação de eventos adversos e reações adversas graves e desconhecidas (Dias et al., 2005). No presente estudo, em 214 ciclos de tratamento, foram observados 59 episódios de toxicidade não hematológica de grau III e 80 episódios de toxicidade hematológica, sendo 37 de grau III e 43 de grau IV. O

Hospital do Câncer I, hospital integrante do PHS, no mesmo período do estudo, notificou 23 casos suspeitos de reações adversas. Tendo em vista o universo muito maior de pacientes em tratamento quimioterápico antineoplásico no HCI, potencialmente expostos a reações adversas, acredita-se que a prática de atenção farmacêutica realmente possa contribuir para melhoria da notificação de reações adversas. A única notificação de suspeita de reação adversa a medicamentos resultante em óbito foi a de um caso identificado no estudo, em que um paciente no 13º dia do primeiro ciclo foi internado com aplasia medular e choque séptico. A ocorrência foi comunicada ao Setor de Farmacovigilância da Farmácia do HCI para investigação de rotina. A sub-notificação do método de notificação espontânea não é um problema só no Brasil. Wester et al. (2008), num estudo de base populacional para determinar a incidência de reações adversas fatais na Suécia, identificou que apenas um dos casos de suspeita de morte decorrente de reação adversa fatal dentre os 49 registrados, foi notificado à Agência de Produtos Médicos, como reação adversa a medicamento. Observou-se também que o registro de reações adversas não hematológicas no prontuário é escasso e que estas raramente são classificadas quanto à gravidade.

Segundo Oshiro e Castro (2006) a maioria dos estudos em atenção farmacêutica no Brasil relacionam-se a pacientes com doenças de longa duração, principalmente hipertensão e diabetes e pacientes idosos. Höckel (2004) introduz o conceito de atenção farmacêutica a pacientes com câncer na comunidade farmacêutica da Alemanha, enfatiza a necessidade de estender os cuidados farmacêuticos além do preparo seguro e de qualidade dos medicamentos quimioterápicos antineoplásicos e de suporte e recomenda uma estratégia para extensão da prática farmacêutica. O paciente submetido a tratamento quimioterápico

antineoplásico ambulatorial é um paciente que, além do câncer, está sujeito a outras comorbidades e problemas relacionados a medicamentos decorrentes dos tratamentos destas doenças. Portanto, requer cuidado farmacêutico em muitos aspectos, desde a provisão dos medicamentos necessários ao seu tratamento até o acompanhamento deste, para identificação e resolução de problemas objetivando eficácia, segurança terapêutica e melhoria em sua qualidade de vida. O preparo do medicamento antineoplásico e questões relacionadas à garantia da qualidade é um processo já bem resolvido. Porém, a visão do farmacêutico ao fazer a anamnese do prontuário, na conferência de dose para o preparo do medicamento quimioterápico é muito estreita, depende da transcrição de informações clínico-laboratoriais mesmo que resumidas para que entenda, por exemplo, uma redução de dose em função de toxicidade no ciclo anterior. O farmacêutico, além de assegurar a provisão do medicamento de qualidade, precisa colaborar para que este seja usado racionalmente, minimizando os problemas decorrentes de seu uso. Acredita-se que isto só seja possível pela aproximação do farmacêutico ao paciente e à equipe multidisciplinar.

6. CONCLUSÃO

O método desenvolvido neste estudo permitiu o registro e graduação de reações adversas relacionadas ao tratamento quimioterápico antineoplásico e caracterização do uso de medicamentos convencionais, fitoterápicos e produtos naturais em concomitância com o tratamento antineoplásico quimioterápico.

A combinação quimioterápica de carboplatina ou cisplatina e etoposido aumentou significativamente o risco de neutropenia, neutropenia febril, anemia, trombocitopenia, constipação, náusea, vômito, mucosite, dor abdominal, diarreia, alopecia, prurido e descamação.

A neutropenia e a neutropenia febril foram responsáveis pela ocorrência de atraso e interrupção do tratamento, internação para tratamento de infecções e um caso de óbito. Em função da alta prevalência de neutropenia (74%), com casos de re-incidência e alta gravidade (68% de grau III ou IV), sugere-se discussão da implantação do procedimento de profilaxia baseado no uso de filgrastima ou redução de dose para todos os pacientes com ocorrência de neutropenia graus III ou IV em ciclo anterior.

A constipação apresentou alta prevalência (85 %) e gravidade (34% de grau III). Apesar de apresentar menor morbidade se comparada às reações adversas hematológicas, sem ocorrência de letalidade, foi a principal queixa dos pacientes e a principal justificativa para uso de automedicação. Tal resultado sugere que a terapia de suporte não está sendo adequada e precisa ser melhorada, com introdução de medidas preventivas, idealmente em parceria com as equipes de nutrição e

fisioterapia, e melhor orientação quanto ao uso dos laxativos e propulsivos prescritos para uso eventual.

O uso de automedicação (medicamentos convencionais e fitoterápicos) e de produtos naturais, sem o conhecimento do médico, foi relatado por 48% e 24% dos pacientes, respectivamente. Embora não tenha havido indício de interação medicamentosa clinicamente relevante, o paciente precisa ser encorajado a relatar a utilização de qualquer produto com expectativa terapêutica. O conhecimento dessas associações e o registro no prontuário viabilizam a avaliação do risco de interações que resultem em prejuízo da eficácia do medicamento ou potencialização de toxicidades.

A inserção do farmacêutico na equipe multidisciplinar e a aproximação do paciente podem contribuir para melhoria da atenção ao paciente oncológico, na identificação e resolução de problemas relacionados ao medicamento.

O método e os resultados aqui apresentados podem subsidiar a implantação de atenção farmacêutica no HCl/INCA e contribuir para melhorias no sistema de notificação de reações adversas.

7. REFERÊNCIAS

AHMEDIN JEMAL, D. V. M. et al. Cancer Statistics. **C A Cancer J Clin.** v. 58, p.71 - 96, 2008.

ALBAIN, K. S. et al. Concurrent Cisplatin, Etoposide, and Chest Radiotherapy in Pathologic Stage IIIB Non-Small-Cell Lung cancer: a Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n. 16, p. 3454 - 3460, 2002.

AMIRA, O. C.; OKUBADEJO, N. U. Frequency of complementary and alternative medicine utilization in hypertensive patients attending an urban tertiary care centre in Nigeria. **BMC Complementary and alternative Medicine**, v. 7, 1 - 5, 2007.

ALBERG, A. J.; SAMET, J. M. Epidemiology of Lung cancer. **Chest**, v. 123, n.1, p. 21S - 49S, 2003.

ANDERSON, K. C. Hematologic Complication and Blood Bank Support. In: BAST, R. C. et al. **Cancer Medicine**. 5. ed. London: American Cancer Society. BC Decker Inc., 2000. p. 2291 - 2308.

ARDIZONI, A. et al. The combination of etoposide and cisplatin in non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Ann Oncol.**, v.10, p. S13 - S17, 1999.

ARDIZONI, A. et al. Cisplatin-Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. **J Nat Cancer Inst**, v. 99, p. 847 - 857, 2007.

ARONSON, J.K. Editors view: In defense of polypharmacy. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 57, n.2, p. 119 - 120, 2004.

ARRAIS, P. S. D. et al. Perfil da automedicação no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, n. 31, p. 71 - 77, 1997.

ASHP. Guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. **Medication Misadventures-Guidelines**. p. 126 - 128, 1995.

BANERJI, U. et al. The association of chemotherapy induced neutropenia on treatment outcomes in small cell lung cancer. **Lung Cancer**, v. 54, p. 371 - 377, 2006.

BARCELLOS, M. G. Imagenologia. In: ZAMBONI, M.; CARVALHO, W. R. **Câncer de pulmão**. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 29 - 46.

BARRIOS, C. H. Estado atual da quimioterapia no tratamento do carcinoma não pequenas células do pulmão. In: ZAMBONI, M.; CARVALHO, R. W. **Câncer de pulmão**. São Paulo: Athneu, 2005. p.136 - 137.

BARROS, M. B. A. et al. Desigualdades sociais na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD-2003. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 11, n. 4, p. 911 - 926, 2003.

BARROS, J. A. et al. Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento. **J Bras Pneumol**, v. 32, n. 3, p. 221 - 227, 2006.

BATES, D. W. et al. Incidence of adverse drug events and potencial adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. **The Journal of the American Medical Association**, v. 274, n. 1, 1995.

BATLLE, G. C. Revisión de interacción e farmacológica nun Hospital General. **Farmacia Hospitalar**, v. 26, n. 2, p. 5462, 2002.

BEIJNEN, J. H.; SCHELLENS, J. H. M. Drug interaction in oncology. **The Lancer Oncology**, v. 5, p. 489 - 496, 2004.

BEARD, K.; LEE, A. Introduction. In: LEE, A. **Adverse Drug Reactions**. 2. ed. London; Pharmaceutical Press. 2006. p. 1 – 22.

BENNETT, C. L. et al. Cost analyses of granulocyte colon stimulating factor: a focus on older patients with cancer. **Critical Review in Oncology Hematology**, v. 48S, p. S71 - S74, 2003.

BELANI, C. P. et al. Randomized Phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. **Annal of Oncology**, v. 16, p. 1069-1075, 2005.

BEYER, J. **Cutaneous toxicity of high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide followed by autologous stem cell reinfusion**. Bone Marrow Transplant v. 10, p. 491 - 494, 1992. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQs7Od/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0408/ContentSetId/31/SearchTerm/etoposide%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 30 junho 2008.

BISTA, D. et al. Understanding the essentials of drug interactions: A potential need for safe and effective use of drugs. **Kathmandu University Medical Journal**, v. 4, n.3, p. 421 - 430, 2006.

BITRAN, J. D. et al. **Acute nephrotoxicity following cisdichlorodiammine-platinum**. Cancer, v. 49, p. 1784 - 1788, 1982. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/

DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/8/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQvE3R/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0276/ContentSetId/31/SearchTerm/cisplatin%20/SearchOption/BeginWith>. Acesso em: 20 junho 2008.

BLANCHARD , E. M; HESKETH, P. J. Nausea and Vomiting. In: De Vita, V. T. et al. **Cancer: Principles & Practice of Oncology**. Lippincott Williams; Wilkins. 2008, 8. ed. v. 1, p. 2639 - 2646.

BONASSA, E. M. A. Toxicidade dermatológica. In: BONASSA, E. M. A.; SANTANA, T. R. **Enfermagem em Terapêutica Oncológica**. 3. ed. Atheneu: São Paulo, 2005a. p. 177-191.

BONASSA, E. M. A. Efeitos colaterais dos antineoplásicos. In: BONASSA, E. M. A.; SANTANA, T. R. **Enfermagem em Terapêutica Oncológica**. 3. ed. Atheneu: São Paulo, 2005b. p. 84.

BONOMI, P. et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. **J Clin Oncol**, v. 18, p. 623 - 631, 2000.

BOTTENBERG, M. M. Oral Aloe vera-induced hepatitis. **The annals of pharmacotherapy**, v. 41, n. 10, p. 1740 - 1743, 2007.

BOUDREAU, M. D.; BELAND, F. A. An evaluation of the biological and toxicological properties of Aloe Barbadensis (Miller), Aloe vera. **Journal of environmental science and health**, v. 24, p. 103 - 154, 2006.

BRANDÃO, A. B. M. Farmacologia do sistema digestivo. Laxativos e antidiarreicos In: FUCHS L., WANNAMACHER L., FERREIRA M. B. C., **Farmacologia clínica**. Fundamentos da terapêutica racional. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 814 - 823.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativa 2008**. Rio de Janeiro: INCA, 2008a. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5>. Acesso em: 10 agosto 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Condutas do INCA. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 4, p. 485 - 492, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa de não fumantes expostos a fumaça do tabaco**. 2008b. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/realises/press_realese_view.asp?ID=1855>. Acesso em: 27 agosto 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Condutas do INCA. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 49, n. 3, p. 149 - 152, 2003.

BRASIL. **Resolução nº 208**. Conselho Federal de Farmácia, Brasília, DF, 19 jun. 1990, p. 457 - 458.

Bristol Laboratories. PRODUCT INFORMATION: **VePesid(R), etoposide**. 2000. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/16/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQqATF/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0408/ContentSetId/31/SearchTerm/etoposide%20/SearchOption/BeginWith>. Acesso em: 20 junho 2008.

Bristol Laboratories Oncology Products. PRODUCT INFORMATION: **VEPESID(R) intravenous solution, oral liquid-filled capsule, etoposide intravenous solution, oral liquid-filled capsule**, 1998. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQs7Od/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0408/ContentSetId/31/SearchTerm/etoposide%20/SearchOption/BeginWith>. Acesso em: 30 junho 2008.

Bristol-Myers Squibb. PRODUCT INFORMATION: **Paraplatin(R), carboplatin**, 1999a. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/13/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQNqUw/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0980/ContentSetId/31/SearchTerm/carboplatin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 20 setembro 2008.

Bristol-Myers Squibb. PRODUCT INFORMATION: **Platinol(R)-AQ, cisplatin**. 1999b. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/8/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQvE3R/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0276/ContentSetId/31/SearchTerm/cisplatin%20/SearchOption/BeginWith>. Acesso em: 20 setembro 2008.

BROWN, J. S. et al. Age and treatment of lung cancer. **British Medical Journal**, v. 51, n. 6, p. 564 - 568, 1996.

CANETTA, R.; ROZENCWEIG, M.; CARTER, S. K. **Carboplatin: the clinical spectrum to date**. *Cancer Treat Rev*; v. 12, p. 125 - 136, 1985. . In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/13/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQNqUw/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0980/ContentSetId/31/SearchTerm/carboplatin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 30 junho 2008.

CARDENAL, F. et al. Randomized Phase III Study of Gencitabine-Cisplatin Versus Etoposide-Cisplatin in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 17, n. 1, p. 12 - 18, 1999.

CARVALHO, M. F. et al. Utilization of medicines by the brazilian population, 2003. **Cad Saúde Pública**, v. 21 Sup, p. S100 - S108, 2005.

CASSILETH, B. R., DENG, G. Complementary and alternative therapies for cancer. **The oncologist**, v. 9, p. 80 - 89, 2004.

CERSOSIMO, R. J. Lung cancer: a review. **Am J Health Syst Pharm**, v. 59, n. 7, p. 611 - 642, 2002.

CHABNER, B. A. et al. Agentes Antineoplásicos. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L.; eds GOODMAN; GILMAN. **As Bases Farmacológica da Terapêutica**, 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw – Hill Interamericana do Brasil, 2006. p. 1185 - 1264.

CHAIMOWICZ, F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. **Revista de Saúde Pública**, v. 31, n. 2, 1997.

CHARLIER, C. et al. Fatal overdose with cisplatin. **J Anal Toxicol**, v. 28, n. 2, p. 138 - 140, 2004.

CHARLOUX, A. et al. The Increasing of Lung Adenocarcinoma: Reality of Artefact? A Review of the Epidemiology of Lung Adenocarcinoma. **International Journal of Epidemiology**, v.36, n.1, p. 14 - 23, 1997.

CHENG, A. L. et al. Chronic oral etoposide and tamoxifen in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. **Cancer**, v. 77, p.872 - 877, 1996.

CHERNY, N. I. Diarrhea and Constipation. In: De Vita, V. T. et al. **Cancer: Principles & Practice of Oncology**. Lippincott Williams; Wilkins. 2008, 8. ed. v. 1, p. 2636 - 2655.

CHOO, W. C. et al. **Ovarian dysfunction in patients with gestational trophoblastic neoplasia treated with short intensive courses of etoposide (VP-16-213)**. **Cancer**, v. 55, p. 2348-2352, 1985. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQs7Od/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0408/ContentSetId/31/SearchTerm/etoposide%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 30 junho 2008.

CHU, G. Cellular Responses to Cisplatin: the roles of DNA-binding proteins and DNA repair. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 269, n. 2, p. 787 - 790, 1994.

CHUMNEY, E. C.; ROBINSON L. C. The effects of pharmacist interventions on patients with polypharmacy. **Pharmacy Practice**, v. 4, n.3, p. 103 - 109, 2006.

CLEARE, M. J. et al: **Antitumour platinum complexes: relationships between chemical properties and activity**. *Biochimie*, v. 60, p.835 - 850, 1978. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/13/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQNqUw/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0980/ContentSetId/31/SearchTerm/carboplatin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 20 junho 2008.

CLEGG, D. O. et al. Glucosamin, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. **N Engl J Med**, v. 354, n. 8, p. 795 - 808, 2006.

COHEN, M. R. ET AL. Preventing medication errors in cancer chemotherapy. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 53, n. 7, p. 737 - 746, 1996.

COVINGTON, T.R. Nonprescription medications and self-care; **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 70, n. 6, p. 137, 2006.

CORREALE, C. E. et al. Atopic Dermatitis: A Review of Diagnosis and Treatment. **Am Fam Physician**, v. 60, p. 1191 - 1210, 1999.

CRAWFORD, J. et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 325, n. 3, p. 164 - 170, 1991.

CURCIARELLO, J. et al. Severe acute hepatitis associated with intake of *Aloe-Vera* tea. **Gastroenterol Hepatol**, v. 31, n. 7, p. 436 - 438, 2008

DANG, T. P.; CARBONE, D. P. Cancer of the Lung. In: De Vita, V. T. et al. **Cancer: Principles & Practice of Oncology**. Lippincott Williams; Wilkins. 2008, 8. ed. v. 1, p. 887 - 971.

DANNEMANN, K. et al. Use of complementary and alternative medicine in children with type 1 diabetes mellitus - prevalence, patterns of use, and costs. **Pediatr Diabetes**, p. 228 - 235, 2008.

DESLAURIERS, J. ; GREGOIRE, J. Clinical and Surgical Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. **Chest**, v. 117, p. 96 - 103, 2000.

DIAS, et al., A farmacovigilância na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, **Boletim Sobravime**, p. 3 - 11, 2005.

DI MAIO, M. et al. Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of three randomized trials. **Lancet Oncol**, v. 6, p. 669 - 677, 2005.

DISPENZIERI, A.; LOPRINZI, C. L. Chemotherapy-induced insulin-dependent diabetes mellitus. **J Clin Oncology**, v. 15, p. 1287, 1997. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPL

ICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/8/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQvE3R/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0276/ContentSetId/31/SearchTerm/cisplatin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 30 junho 2008.

DORR, R. T.; FRITZ, W. L. **Cancer Chemotherapy Handbook**, Elsevier North Holland, Inc, New York, NY, 1980. . In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQs7Od/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0408/ContentSetId/31/SearchTerm/etoposide%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 30 junho 2008.

DUBEY, S.; POWELL. C. A. Update in lung cancer 2007. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 177, n. 9, p. 941 - 946, 2008.

DUKAS, L.; WILLETT W. C.; GIOVANNUCCI, E. L. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. **Am J Gastroenterol.**, v. 98, n. 8, p. 1790, 2003.

EDWARDS, R. E.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **The Lancet**, v. 356, p. 1255 - 1259, 2000.

EDWARDS, I. R. Who cares about pharmacovigilance? **Eur J Clin Pharmacol**, v.53, p. 83 - 88, 1997.

EISENBERGER M, Hornedo J, Silva H, et al: **Carboplatin (NSC-241-240)**: an active platinum analog for the treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. **J Clin Oncol**, v. 4, p. 4:1506-1509, 1986. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/13/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQNqUw/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0980/ContentSetId/31/SearchTerm/carboplatin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 18 junho 2008.

ELIAS, M. C.: ALVES, E. Medicina não-convencional: prevalência em pacientes oncológicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 4, p. 523 - 532, 2002.

ELMER, G. W. et al. Potential Interactions Between Complementary/Alternative Products and Conventional medicines in a Medicare Population. **Ann Pharmacother**. v.;41, n. 10, p. 1617 - 1624, 2007.

ESPEJO, J. et al. Problemas relacionados con medicamentos: definición y propuesta de inclusión en la clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP) de la WONCA. **Pharmaceutical Care España**, v. 4, p. 122 - 127, 2002.

EZEOME, E. R.; ANARADO A. N. Use of complementary and alternative medicine by cancer patients at the University of Nigeria Teaching Hospital, Enugu, Nigeria; **BMC Complementary and Alternative Medicine**, p. 7 - 28, 2007.

FASSOULAKI, A.; PAVLOU, H. Overdosage intoxication with cisplatin – a cause of acute respiratory failure. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 82, p. 689, 1989.

FERLAY, J. et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. **Annals of Oncology**, v.18, n.3, p. 581 - 592, 2007.

FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F.; MARTÍNEZ, F.; FAUS, M. J. Problemas relacionadas con la medicina. Conceptos y sistemática de clasificación. **Pharm Car Esp**, v. 1, n. 4, p. 279 - 288, 1999.

FRASCI, G. et al. Cisplatin, gencitabine and paclitaxel in locally advanced or metastatic non- small-cell lung cancer. A phase I-II study. Southern Italy Cooperative Oncology Group. **J Clin Oncol.**, v. 17, n. 8, p. 2316 - 2325, 1999.

GIBB, H. J. et al. Lung cancer among workers in chromium chemical production. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 38, n.2 p. 115 - 126, 2000.

GONZÁLEZ, D. I. et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy drugs; **Alergol Immunol Clin**, v. 15, p. 161 - 181, 2000.

GONZALES, F. J.; TUKEY, R. H. Metabolismo dos Fármacos. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L.; eds GOODMAN; GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw – Hill Interamericana do Brasil, 2006. p. 65 - 83.

GOVINDAN, R. et al. Changing Epidemiology of Small-Cell Lung Cancer in the Last 30 Years: Analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and Results Database. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 28, p. 4539 - 4544, 2006.

GRAU, J. J. et al: Calcium supplementation and ototoxicity in patients receiving cisplatin. **Br J Clin Pharmacol**, v. 42, p. 233 - 235, 1996.

GREVER, M. R.; GRIESHABER, C. K. Toxicology by organ system In: BAST; KUFEL; POLLOCK; WEICHSELBAUM; HOLLAND, J F; FREI E; **Cancer Medicine**. London 5° edition, 2000. American Cancer Society. BC Decker Inc., Ontario

GRIDELLI, C. et al. Chemotherapy of advanced NSCLC in special patient population. **Ann Oncol.** v. 17, p. v72 - v78, 2006.

GROSSI, F.; TISEO, M. Granulocyte growth factors in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Critical Reviews in Oncology / Hematology**, v. 58, p. 221 - 230, 2006.

GURWITZ, J. H.; AVORN, J. The ambiguous relation between aging adverse drug reactions. **Ann Intern Med.** V.114, n. 11, p. 956 - 966, 1991.

HÄMMERLEIN, A.; DERENDORF, H.; LOWENTHAL, D. T. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes in the Elderly: Clinical implications. **Clin Pharmacokinetic**, v. 35, n.1, p.49 - 64, 1998.

HANNA, N. et al. Randomized Phase III Trial Comparing Irinotecan/Cisplatin With Etoposide/Cisplatin in Patient Previously Untreated Extensive-Stage Disease Small-Cell Lung Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 13, p. 2038 - 2043, 2006.

HARTSHORN, E. A.; TATRO, D. S. Principles of Drug Interactions. In: TRATO, D. S. **Drug Interaction Facts 2007**. California, Facts & Comparisons Publishing Group. 2007. p. xvii.

HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Oportunidades y responsabilidades en atención farmacéutica. **Pharm Care Esp** . Madrid, v. 1, n. 1, p. 35-47, 1999. (título original: Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **Am J Hosp Pharm**. Bethesda, v. 47, p. 533 - 543, 1990.)

HILL, J. M. et al. **Clinical studies of platinum coordination compounds in the treatment of various malignant diseases**. Cancer Chemother Rep, v. 59, p. 647 - 659, 1975. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX[®] Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/8/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQvE3R/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0276/ContentSetId/31/SearchTerm/cisplatin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em 20 junho 2008.

HÖCKEL, M. Ambulatory chemotherapy: pharmaceutical care as a part of oncology service. **J Oncol Pharm Practice**, v. 10, p. 135 - 140, 2004.

HOETELMANS, R. M. W. et al. **Hypersensitivity reactions to etoposide**. Ann Pharmacother, v. 30, p. 367 - 371, 1996. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX[®] Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQs7Od/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0408/ContentSetId/31/SearchTerm/etoposide%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 30 junho 2008.

HOLLAND, R. W., NIMMO, C. M. Transitions, part 1: beyond pharmaceutical care. **Am J Health Syst Pharm**, v. 56, n. 17, p. 1758 - 1764, 1999.

HUSAIN, A. N.; KUMAR, V. O Pulmão In: ROBBINS, S; L.; COTRAN, R. S. **Patologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2000. 7. ed., p. 747 - 812.

IKEDA, H. et al. Pharmacokinetic interaction on valproic acid and recurrence of epileptic seizures during chemotherapy an epileptic patient. **British Journal of clinical Pharmacology**, v. 59, n. 5, p. 593 - 597, 2005.

IVAMA, A. M. et al. **Consenso Brasileiro de atenção farmacêutica**: Proposta. – Brasília; Organização Pan Americana de Saúde, 2002.

JAKOB, S. M.; ARNOLD, W.; MARTI, H. P. Progressive renal failure after cisplatin therapy. **Nephrol Dial Transplant**, v. 11, p. 370 - 373, 1996.

JUNGI, W. F. et al: Therapeutic investigations with the new podophyllotoxin derivative VP 16213 in human malignant tumors. **Schweiz Med Wschr**, v. 105, p. 1365 - 1369, 1975. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/16/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQqATF/PFAActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0408/ContentSetId/31/SearchTerm/etoposide%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 20 junho 2008.

KELLY, K. et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin in the Treatment of Patients With Advanced Non- Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Trial. **Journal of Clinical Oncology**, v.19, n.13, p. 3210 - 3218, 2001.

KHAN, S.; DHADDA, A.; FYFE, D.; Sundar, S. Impact of neutropenia on delivering planned chemotherapy for solid tumors. **European Journal of Cancer Care**, v. 17, p. 19 - 25, 2007.

KIVISTÖ, K. T. et al. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. **Br J Clin Pharmacol**, v. 40, p. 523 - 530, 1995.

KLASCHIK, E.; NAUCK, F.; OSTGATHE, C. Constipation- modern laxative therapy. **Support Care Cancer**, v. 11, p. 679 - 685, 2003.

KOVACH, J. S. et al. **Phase II study of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) in advanced carcinoma of the large bowel**. *Cancer Chemother Rep*, v. 57, p. 357-359, 1973. . In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/8/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQvE3R/PFAActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0276/ContentSetId/31/SearchTerm/cisplatin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 30 junho 2008.

KRUG, L. M. et al. Small cell and Other Neuroendocrine Tumors of the Lung. In: DE VITA, V. T. et al. **Cancer: Principles & Practice of Oncology**. Lippincott Williams; Wilkins. 2008, 8. ed. v. 1, p. 946 - 971.

KURKJAN, C. D.; OZER, H. Leukopenia Anemia and thrombocytopenia. In: DE VITA, V. T. et al. **Cancer: Principles & Practice of Oncology**. Lippincott Williams; Wilkins. 2008, 8. ed. v. 1, p. 2617 - 2633.

LAI, M. Y. ET AL, Chaperones are the target in aloe-emodin-induced human lung non-small carcinoma H460 cell apoptosis. **European Journal of Pharmacology**, v. 573, p. 1 - 10, 2007.

LAJER, H.; DAUGARD, G. Cisplatin and hypomagnesemia. **Cancer Treat Rev**, v. 25, p. 47 - 58, 1999.

LAJER, H. et al. Severe intracellular magnesium and potassium depletion in patients after treatment with cisplatin. **British Journal of Cancer**, v. 89, p. 1633 - 1637, 2003.

LEE, H. Z. Protein kinase C involvement in aloe-emodin-and emodin induced apoptosis in lung carcinoma cell. **British Journal of Pharmacology**, v. 134, p. 1093 - 1103, 2001.

LEE, H. Z. et al. Effects and mechanisms of aloe-emodin on cell death in human lung squamous cell carcinoma. **European Journal of Pharmacology**, v. 431, p. 287 - 295, 2001.

LEE, H. Z. et al. Aloe-emodin induced DNA damage through generation of reactive oxygen species in human lung carcinoma cells. **Cancer Letters**, v. 229, p. 55 - 63, 2006.

LOKICH, J.; ANDERSON, N. Carboplatin *versus* cisplatin in solid tumors: An analysis of the literature. **Annals of Oncology**, v. 9, p. 13 - 21, 1998.

LOYOLA FILHO, A. I. L.; LIMA-COSTA, M.F.; UCHOA, E. Bambuí Project: a qualitative approach to self-medication. **Cad Saúde Pública**, v. 20, n. 6, p. 1661 - 1669, 2004.

LUIPPOLD, R. S. et al. Lung cancer mortality among chromate production workers. **Occup Environ Med**, v. 60, p. 451 - 457, 2003.

MAGALHÃES, M. S.; CARVALHO, W. S. Reações adversas a medicamentos. IN: GOMES; REIS. Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em Farmácia Hospitalar. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 125 - 146.

MANCINI, I.; BRUERA, E. Constipation in advanced cancer patients. **Support Care Cancer**, v. 6, n.4, p. 356 - 364, 1998.

MARLETT, J. A. et al. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. **J Am Diet Assoc.** v, 102, n.7, p. 993 - 1000, 2002.

MAX, E. K. et al. Prophylaxis for opioid-induced constipation in elderly long-term care residents: A cross-sectional study of medicare beneficiaries. **The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**, v. 5, n. 3, p. 129 - 136, 2007.

MCLEOD, H. L. Clinically relevant drug-drug interactions in oncology. **Br J. Clin Pharmacol**, v. 45, p. 539 - 544, 1998.

METCALF, D. The molecular control of cell division, differentiation commitment and maturation in hemopoietic cells. **Nature**, v. 339, p. 27 - 30, 1989.

MILES, C. L. et al. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. **Cochrane Database Syst Rev**. DOI: 10.1002/14651858.CD003448.pub2.

MION, D. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 89, n. 3, p. 24 - 79, 2007.

MOLASSIOTIS, A. et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. **Annals of Oncology**, v.16, p. 655 - 663, 2005.

MOLLMAN, J. E. **Cisplatin neurotoxicity**. N Engl J Med, v. 2, p. 126 - 127, 1990. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX[®] Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/8/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQvE3R/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0276/ContentSetId/31/SearchTerm/cisplatin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 20 junho 2008.

MOLLMAN, J. E. et al. **Unusual presentation of cis-platinum neuropathy**. Neurology, v. 38, p. 488 - 490, 1988. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX[®] Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/8/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQvE3R/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0276/ContentSetId/31/SearchTerm/cisplatin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 20 junho 2008.

MORAIS, S. M. Plantas medicinais usadas pelos índios Tapebas do Ceará. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 2, p. 169 - 177, 2005.

MOUNTAIN, C. F. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. **Chest**, v. 111, p. 1710 - 1717, 1997.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)**. Disponível em: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>. Acesso em 20 junho 2006.

NISSEN, N. I. et al. **Clinical trial of the oral form of a new podophyllotoxin derivative, VP-16-213 (NSC-141540), in patients with advanced neoplastic disease**. Cancer Chemother Rep, v. 59, p. 1027 - 1029, 1975. In: MICROMEDEX Healthcare Series/ DRUGDEX[®] Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/16/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQqATF/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0408/ContentSetId/31/SearchTerm/etoposide%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 30 junho 2008.

NISSEN, N. I. et al. **Phase I clinical trial of an oral solution of VP-16-213**. Cancer Treat Rep, v. 60, p. 943 - 945, 1976. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX[®] Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/16/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQQaTF/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0408/ContentSetId/31/SearchTerm/etoposide%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 30 junho 2008.

NODA, K. et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. **N Engl J Med**, v. 346, n. 2, p. 85 - 91, 2002.

OATES, J. A. A ciência da farmacoterapia. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L.; eds GOODMAN; GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw – Hill Interamericana do Brasil, 2006. p. 107 - 125.

OSHIRO, M. L.; CASTRO, L. L. C. Evolução da Pesquisa em Atenção Farmacêutica no Brasil: Um estudo descritivo no Período 1999-2003. **Revista Espaço para a Saúde**, v. 7, n.2, p. 24 - 34, 2006.

PAPPAGALLO, M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. **Am J Surg**, v. 182, p. 11S - 18S, 2001.

PASRICHA, P. J. Tratamento dos distúrbios da motilidade intestinal e do fluxo da água; antieméticos; fármacos usados nas doenças biliares e pancreáticas. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L.; eds GOODMAN; GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw – Hill Interamericana do Brasil, 2006. p. 893 - 906.

PEREIRA, R. C.; OLIVEIRA M. T. R.; LEMOS, G. C. S.; Plantas utilizadas como medicinais no município de Campos dos Goytacazes – RJ. **Rev Bras Farmacognosia**. v. 14, p. 37 - 40, 2004.

PERRY, M. C. et al. **Phase II studies of dianhydrogalactitol and VP-16-213 in colorectal cancer**. Cancer Treat Rep, v. 60, p. 1247 - 1250, 1976. . In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX[®] Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/16/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQQaTF/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0408/ContentSetId/31/SearchTerm/etoposide%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 20 junho 2008.

PFEIFFER, P.; SORENSEN, P.; ROSE, C. Is Carboplatin and Oral Etoposide an Effective and Feasible Regimen in Patients with Small Cell Lung Cancer? **European Journal of Cancer**, v. 31A, n. 1, p. 64 - 69, 1995.

PFISTER, D. G. et al. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline Update 2003. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n.2, p. 330 - 353, 2004.

PRESTAYKO, A. W.; CADIZ, M.; COOKE, S. T. **Incompatibility of aluminum-containing IV administration equipment with cis-dichlorodiammineplatinum(II) administration**. *Cancer Treat Rep*, v. 63, p. 2118 - 2119, 1979. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/E9B505/DUPLICATIONSHIELDSYNC/76CED1/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/Mb1ap8t2DRINz1/PFAActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0276/ContentSetId/31/SearchTerm/cisplatin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 30 junho 2008.

RABE, C. et al. Acute hepatitis induced by an Aloe vera preparation: A case report. **World J Gastroenterol**, v. 11, n. 2, p. 302 - 304, 2005.

RAJESWARAN, A. et al. Efficacy and side effects of cisplatin-and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: A systematic review of randomized controlled trials. **Lung Cancer**, v. 59, p. 1 - 11.

RASHEED Z. A.; RUBIN E. H. Topoisomerase-Interacting Agents. In: DE VITA, V. T. et al. **Cancer: Principles & Practice of Oncology**. Lippincott Williams; Wilkins. 2008, 8. ed. v. 1, p. 444.

REYNOLDS, T.; DWECK A. C. Aloe vera leaf gel: a review update. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 68, p. 3 - 37, 1999.

ROCKWELL, S.; LIU, Y; HIGGIN, S. A. Alteration of the effects of cancer therapy agents on breast cancer cells by the herbal medicine black cohosh. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 90, p. 233 - 239, 2005.

RODENHUIS, S. et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph-node involvement. **Lancet**, v. 352, p. 515 - 521, 1998.

RODRÍGUEZ-FRAGOSO, L. et al. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 227, p. 125 - 135, 2008.

RODRIGUEZ-FRIAS, E. A.; LEE, W. M. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury. **Clin Liver Dis**, v. 11, n. 3, p. 641 - 662, 2007.

ROUMIE, C. L.; GRIFFIN, M. R. Over-the-Counter Analgesics in Older Adults: A call for Improved Labelling and a consumer Education. **Drugs & Aging**, v. 21, n. 8, p. 485 -498, 2004.

ROSSI, A. et al. Safety profile of platinum-based chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer elderly patients. **Oncology, Endocrine & Metabolic**. n. 4, p. 1037 - 1053, 2005.

ROWELL, P.; WILLIAMS, C. J. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. **Thorax**, v. 56, p. 628 - 638, 2001.

RUCKDESCHEI, J. C. The future role of carboplatin. **Semin Oncol**, v. 21, n.5, p. 114 - 118, 1994.

SÁ, M. B.; BARROS, J. A. C.; SÁ, M. P. B. O. Automedicação em idosos na cidade de Salgueiro-PE. **Rev Bras Epidemiol**, v. 10, n. 1, p. 75 - 85, 2007.

SÁNCHEZ, P. G. et al. Lobectomia por carcinoma brônquico: análise das comorbidades e seu impacto na morbimortalidade pós-operatória. **J Bras Pneumol**, v. 32 n. 6, p. 495 - 504, 2006.

SANTOSO, J. T. et al., Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. **Cancer Chemother Pharmacol**. V. 52, p. 13 - 18, 2003.

SCHILLER J. et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non – small cell lung cancer. **N Engl J Med**, v. 346 , p. 92 - 98, 2002.

SCHILSKY RL, Barlock A, Ozols RF, et al: **Persistent hypomagnesaemia following cisplatin chemotherapy for testicular cancer**. *Cancer Treat Rep*, v. 66, p. 1767 - 1769, 1982. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/8/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQvE3R/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0276/ContentSetId/31/SearchTerm/cisplatin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em 20 junho 2008.

SCHMITTEL, A. et al. A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer. **Annals of Oncology**, v. 17, p.663 - 667, 2006.

SHAKEEL. M. et al. Use of complementary and alternative medicine in pediatric otolaryngology patients attending a tertiary hospital in the UK. **International Journal Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 71, p. 1725 - 1730, 2007.

SLAMA, C. et al. Prescription errors with cytotoxic drugs and the inadequacy of existing classifications. **Pharm World & Science**, v. 27, p. 339 - 343, 2005.

SLOTMAN, B. et al. Prophylactic cranial Irradiation in Extensive Small-cell Lung Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 7, p. 664 - 672, 2007.

SOLIMANDO, D. A. **Drug Information Handbook for Oncology**. 7. ed. Hudson: Lexi-Comp`s Drug Reference Handbooks. 2008a. p. 177.

SOLIMANDO, D. A. **Drug Information Handbook for Oncology**. 7. ed. Hudson: Lexi- Comp`s Drug Reference Handbooks. 2008b. p. 229.

SOLIMANDO, D. A. **Drug Information Handbook for Oncology**. 7. ed. Hudson: Lexi- Comp's Drug Reference Handbooks. 2008c. p. 408.

SMITH, T. J. et al. Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v.24, n. 19, p. 1 - 19, 2006.

SMITH, I. E.; et al. **Carboplatin: a very active new cisplatin analog in the treatment of small cell lung cancer**. Cancer Treat Rep, v. 69, p. 43 - 46, 1985. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX[®] Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/13/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQNqUw/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0980/ContentSetId/31/SearchTerm/carboplatin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 30 junho 2008.

STAATTS, P. S.; MARKOTZ, J.; SCHEIN, J. Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study. **South Med J**, v. 97, n. 2, p. 129 - 134, 2004.

STUPP, R. et al. Small cell lung cancer: state of the art and future perspectives. **Lung Cancer**, v. 45, p. 105 - 117, 2004.

TAKAGAKI, T. Y. Avanços no tratamento do câncer de pulmão. **J Bras Pneumol**, v. 31, n. 6, p.iii - v, 2005

TALLEY, N. J. et al. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. **The American Journal of Gastroenterology**. v. 98, n. 5, p. 1107 - 1111, 2003.

THE NON-SMALL CELL LUNG CANCER COLLABORATIVE GROUP. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. **BMJ**, v. 311, p. 899 - 909, 1995.

THUN, M. J. et al. Cigarette and Changes in the Histopathology of Lung Cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 89, n. 21, p. 1580 - 1586, 1997.

TRILLET-LENOIR, V. et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. **Eur J Cancer**, v. 29A, n. 3, p. 319 - 324, 1993.

TIMMER-BONTE, J. N. et al. Prevention of chemotherapy- induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: A Dutch randomized phase III study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 31, 2005.

TONKIN, K. S.; RUBIN, P.; LEVIN, L. **Carboplatin hypersensitivity: case reports and review of the literature**. Eur J Cancer, v. 29, p. 1356 - 1357, 1993. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX[®] Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/5/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQuAhy/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0980/ContentSetId/31/SearchTerm/carboplatin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 30 junho 2008.

TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO E. L. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, p. 289 - 306, 2006.

TUMER, N.; SCARPACE, P. J.; LOWENTHAL, D. T. Geriatric Pharmacology: Basic and Clinical Considerations. **Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology**, v. 32, p. 271 - 302, 1992.

UEHARA, C.; SANTERO, I. L.; Jamnik, S. Câncer de pulmão: comparação entre os sexos. **Jornal de Pneumologia**, v. 6, n. 6, p.286 - 296, 2000.

UMEKI S: Intravenous etoposide therapy and intractable hiccups (letter). **Chest**, v. 100, p. 887, 1991.

VAKALIS, D. et al. Acral erythema induced by chemotherapy with cisplatin. **Br J Dermatol**, v. 139, n.4, p. 738 - 759, 1998.

VAN ECHO, D. A.; WIERNIK, P. H.; AISNER, J. **High-dose VP 16-213 (NSC 141540) for the treatment of patients with previously treated acute leukemia**. Cancer Chemother Rep, v. 3, p. 325 - 328, 1980. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX[®] Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/16/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQQaTF/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0408/ContentSetId/31/SearchTerm/etoposide%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 20 junho 2008.

VAN GLABBEKE, M. et al. **Iproplatin and carboplatin induced toxicities: overview of Phase II clinical trial conducted by the EORTC Early Clinical Trials Cooperative Group (ECTG)**. Eur J Cancer Clin Oncol, v. 54, p. 255 - 262, 1988. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX[®] Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/13/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQNqUw/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0980/ContentSetId/31/SearchTerm/carboplatin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 18 junho 2008.

VAN WARMERDAM, L. J. C. ET AL. The use if the Calvert formula to determine the optimal carboplatin. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 121, n. 8, p. 478 - 486, 1995.

VAPORCIYAN, A. A. et al. Cancer of the Lung. In: BAST, R. C. et a. **Cancer Medicine**. 5. ed. London: American Cancer Society. BC Decker Inc., 2000. p. 1227 - 1292.

VENDRUSCOLO, G. S.; RATES, S. M. K.; MENTZ, L. A. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 15, n. 4, p. 361 - 372, 2005.

VINCENT, R. G. et al. The changing histopathology of lung cancer: a review of 1962 cases. **Cancer**, v. 39, p. 1647 - 1655, 1977.

VITOR, R. S. et al. Padrão de consumo de medicamentos sem prescrição médica na cidade de Porto Alegre, RS. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.13 Sup., p. 737 - 743, 2008.

WAKELEE, H. A. et al. Lung Cancer Incidence in Never Smokers. **Journal of Clinical Oncology**, v.25, n.5, p.472 - 478,2007.

WAXMAN, E. S. Advances in chemotherapy for non-small cell lung cancer. **Seminar in Oncology Nursing**, v. 24, n.1, p.49 - 56, 2008.

WEIDMANN, B. et al: Hypersensitivity reactions to carboplatin. **Cancer**, v. 73, p.2218 - 2222, 1999.

WEIDEMAN, R. A. Pharmacist recognition of potential drug interactions. **American Journal of Health-System Pharmacy**. v .56, n. 15, p. 1524 - 1529, 1999.

WESTER, K. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. **Br J Clin Pharmacol**, v. 65, n. 4, p. 573 - 579, 2008.

WINDOM, H. H. et al. **Anaphylaxis to carboplatin - A new platinum chemotherapeutic agent**. J Allergy Clin Immunol, v. 90, p. 681 - 683, 1992. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX[®] Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/5/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQuAhy/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0980/ContentSetId/31/SearchTerm/carboplatin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 30 junho 2008.

WOLOSCHUK, D. M. M.; Pruemer, J. M.; Cluxton, R. J. Jr. **Carboplatin: a new cisplatin analog**. Drug Intell Clin Pharm, v. 22, p. 843 - 849, 1988. In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX[®] Evaluations. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B3D7C5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83F462/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/13/ND_P/Main/PFPUI/D5129Kk2DQNqUw/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0980/ContentSetId/31/SearchTerm/carboplatin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 18 junho 2008.

YEH, G. Y. et al. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. **Diabetes Care**, v. 26, n. 4, 2003.

YOUNES, R. N. Diagnostico e estadiamento de câncer de pulmão. In: _____ **Câncer de Pulmão**. São Paulo: MBC Marketing e Propaganda, 2005. p. 25 - 38.

YUN, J. et al. **Glucose-regulated stresses confer resistance to VP-16 in human cancer cells through a decreased expression of DNA topoisomerase II**. *Oncol Res*, v. 7, n. 12, p. 583 - 590, 1995 . In: MICROMEDEX Healthcare Series / DRUGDEX® Evaluations. Disponível em: <http://www.micromedex.com/products/altmeddex/samples/Glucosamine.pdf>. Acessado em: 30 junho 2008.

ZAMBONI, M. Epidemiologia do cancer do pulmão. **J Pneumol**, v. 28, n. 2, p. 41 - 47, 2002.

ZAMBONI, M. Quadro Clínico, diagnóstico e estadiamento. In: ZAMBONI, M.; CARVALHO, R. W. **Câncer de pulmão**. São Paulo: Athneu, 2005. p. 9 - 27.

ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO, EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO NO HCI/INCA

Nome do Voluntário: _____

Você em breve será submetido à administração de quimioterapia para tratamento de câncer de pulmão e, por isso, está sendo convidado a participar de um estudo de acompanhamento dos efeitos colaterais provocados pelos medicamentos que fazem parte da quimioterapia.

A sua participação neste estudo é voluntária e qualquer que seja a sua decisão, não haverá mudanças no seu tratamento. Este estudo envolverá a realização de uma entrevista a cada vez que você vier ao hospital para um novo ciclo de quimioterapia e o preenchimento de formulários em sua casa. Este formulário tem como objetivo registrar quaisquer outros medicamentos, fitoterápicos ou chás que sejam usados paralelamente ao tratamento oncológico, ou seja sua quimioterapia.

Para que você possa decidir se quer participar ou não deste estudo, precisa conhecer seus benefícios, riscos e implicações.

OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo principal deste estudo é registrar o uso de outros medicamentos e/ou produtos naturais usados durante o período de quimioterapia e verificar se este uso interfere nos efeitos colaterais do tratamento quimioterápico a que você será submetido.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Se você concordar em fazer parte deste estudo, deverá participar de uma entrevista a cada vez que você vier ao hospital para um novo ciclo de quimioterapia. As entrevistas serão realizadas na Central de Quimioterapia e serão feitas por um pesquisador do estudo, que lhe fará perguntas verbalmente sobre os sintomas após o uso da quimioterapia, oferecendo mais de uma opção de resposta, para que você escolha a que melhor se relaciona ao seu caso. Suas respostas serão

anotadas numa planilha feita especialmente para este estudo e depois serão passadas para o computador para análise. As entrevistas coincidirão com as datas marcadas para a realização da quimioterapia e ocorrerão durante a administração do medicamento. Desta forma, você não precisará vir ao hospital apenas para fazer as entrevistas. Os resultados de exames clínicos e de laboratório, disponíveis no seu prontuário, também poderão ser usados para avaliar os efeitos do tratamento. Além disso, você receberá um formulário para ser preenchido por você ou por seu acompanhante em sua residência, para que você possa registrar os medicamentos e produtos naturais que você usa regularmente e os sintomas que você apresenta nos intervalos entre os ciclos de quimioterapia.

MÉTODOS ALTERNATIVOS

Não existem métodos alternativos para a participação neste estudo. Caso você não deseje participar deste estudo, basta que você não assine este termo de consentimento, e nenhuma entrevista será realizada, e nenhum dado de seu prontuário será consultado.

RISCOS

O estudo em questão não oferece riscos à sua saúde e o seu tratamento será exatamente o mesmo caso você concorde ou não em participar.

BENEFÍCIOS

Durante o estudo, você será acompanhado por um farmacêutico, que poderá esclarecer suas dúvidas com relação ao uso de medicamentos. Não está previsto nenhum benefício imediato para você com este estudo, no entanto, as conclusões deste estudo poderão contribuir para a melhoria de tratamentos futuros, diminuindo a ocorrência de efeitos colaterais durante o tratamento quimioterápico de pacientes com câncer de pulmão.

ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

Caso você concorde em participar deste estudo, o seu tratamento oncológico continuará sendo acompanhado pela equipe de saúde e não será alterado em função da sua participação neste

estudo. O acompanhamento farmacoterapêutico, que é o objeto deste estudo, será realizado pela pesquisadora responsável do estudo, farmacêutica Dulce Couto, a cada ciclo de quimioterapia, até o fim do seu tratamento quimioterápico.

CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS

Além da equipe de saúde que cuidará de você, seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética do Hospital do Câncer I / INCA e equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome não será revelado ainda que informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste estudo, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.

CUSTOS

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente pela sua participação no estudo.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, a equipe assistente deve ser comunicada e a coleta de informações será imediatamente interrompida.

A pesquisadora responsável do estudo pode interromper sua participação no estudo a qualquer momento, mesmo sem a sua autorização.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Nós estimulamos você ou seus familiares a fazer perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, ligue para a farmacêutica Dulce Couto no telefone (21)25066061. Se você tiver perguntas com relação a seus direitos como participante do estudo, também pode contar com uma terceira pessoa, imparcial, a Coordenadora do Comitê de Ética do Instituto Nacional do Câncer, Dra. Adriana Scheliga - Rua André Cavalcanti 37, telefone 21 – 3233-1410.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste estudo.

Entendo que não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo.

Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

_____ / ____ / ____
(Assinatura do Paciente) dia mês ano

(Nome do Paciente – letra de forma)

_____ / ____ / ____
(Assinatura de Testemunha, se necessário) dia mês ano

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo paciente.

_____ / ____ / ____
(Assinatura da pessoa que obteve o consentimento) dia mês ano



ANEXO 2

Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com câncer de pulmão, em tratamento quimioterápico no HCI/INCA

Formulário de cadastro do paciente

Data _____ N° _____

IDENTIFICAÇÃO		
Nome:		
Prontuário:	Data de cadastro: ___/___/___	
Data do nascimento: ___/___/___	Idade:	Sexo: <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino
Grau de Instrução: <input type="checkbox"/> Ensino Fundamental incompleto <input type="checkbox"/> Ensino Fundamental <input type="checkbox"/> Ensino Médio <input type="checkbox"/> Ensino Superior		
Endereço:		
Telefone:	Celular:	
Profissão:		
Acompanhante:	Telefone:	Celular:

HISTÓRIA MÉDICA ANTERIOR		
Doenças crônicas		Observações
Diabetes	<input type="checkbox"/>	
Hipertensão	<input type="checkbox"/>	
Insuficiência cardíaca	<input type="checkbox"/>	
Gastrite/úlcera	<input type="checkbox"/>	
Hipertireoidismo	<input type="checkbox"/>	
Hipotireoidismo	<input type="checkbox"/>	
Asma/bronquite	<input type="checkbox"/>	
Outras	<input type="checkbox"/>	

HISTÓRIA SOCIAL	
Habitação:	
Saneamento:	
Atividades Diárias:	



HÁBITOS DE VIDA				
Nº	Uso de tabaco			
1	Fumo de cigarros, alguma vez na vida, mesmo 1 ou 2 tragadas	1.1 <input type="checkbox"/> Não	1.2 <input type="checkbox"/> Sim	1.3 <input type="checkbox"/> Não sabe
2	A soma de todos os cigarros fumados chega a 5 maços ou 100 cigarros	2.1 <input type="checkbox"/> Não	2.2 <input type="checkbox"/> Sim	2.3 <input type="checkbox"/> Não sabe
3	Atualmente, fumo diário de cigarro	3.1 <input type="checkbox"/> Não	3.2 <input type="checkbox"/> Sim Quantidade _____	3.3 <input type="checkbox"/> Não sabe
4	Idade que começou a fumar			
5	Tempo que parou de fumar			
6	Número de cigarros que eram fumados por dia			
7	Fumo de outro derivado do tabaco (charuto, cigarrilha, cachimbo), alguma vez na vida	7.1 <input type="checkbox"/> Não	7.2 <input type="checkbox"/> Sim	7.3 <input type="checkbox"/> Não sabe
8	Atualmente, fumo diário de charutos, cigarrilhas e cachimbos	8.1 <input type="checkbox"/> Não	8.2 <input type="checkbox"/> Sim Quantidade _____	8.3 <input type="checkbox"/> Não sabe

Nº	Uso de álcool				
9	Consumo de bebida alcoólica	9.1 <input type="checkbox"/> Não	9.2 <input type="checkbox"/> Sim	9.3 <input type="checkbox"/> Não sabe	
10	Frequência do consumo de bebida alcoólica	10.1 <input type="checkbox"/> Todos os dias	10.2 <input type="checkbox"/> 3 a 4 vezes por semana	10.3 <input type="checkbox"/> Nos fins de semana	10.4 <input type="checkbox"/> Raramente
11	Quantidade que consome de bebida alcólica	11.1 <input type="checkbox"/> 1 copo de vinho ou 1 cerveja ou 1 dose de whisky ou cachaça	11.2 <input type="checkbox"/> 2-3 copos de vinho ou 2-3 de cerveja ou 2-3 doses de whisky ou cachaça	11.3 <input type="checkbox"/> Mais de 3 copos de vinho ou 3 cervejas ou 3 doses de whisky ou cachaça	



HISTÓRIA CLÍNICA

Diagnóstico:			
Protocolo proposto:		Periodicidade:	Nº de ciclos:
Medicamento	Dose	Via	Dia

ACOMPANHAMENTO QUIMIOTERÁPICO

1º CICLO						Data: ___/___/___
Peso (kg):	Altura (cm):	SC (m ²):	PS:	Creatinina:	Clearence:	
Medicamento	Dose	Via	Dia			
2º CICLO						Data: ___/___/___
Peso (kg):	Altura (cm):	SC (m ²):	PS:	Creatinina:	Clearence:	
Medicamento	Dose	Via	Dia			
3º CICLO						Data: ___/___/___
Peso (kg):	Altura (cm):	SC (m ²):	PS:	Creatinina:	Clearence:	
Medicamento	Dose	Via	Dia			
4º CICLO						Data: ___/___/___
Peso (kg):	Altura (cm):	SC (m ²):	PS:	Creatinina:	Clearence:	
Medicamento	Dose	Via	Dia			
5º CICLO						Data: ___/___/___
Peso (kg):	Altura (cm):	SC (m ²):	PS:	Creatinina:	Clearence:	
Medicamento	Dose	Via	Dia			
6º CICLO						Data: ___/___/___
Peso (kg):	Altura (cm):	SC (m ²):	PS:	Creatinina:	Clearence:	
Medicamento	Dose	Via	Dia			



ANEXO 3

Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com câncer de pulmão de células, em tratamento quimioterápico no HCI/INCA

Formulário de registro de toxicidades dos antineoplásicos

Data: ___/___/___

Resultado de exame laboratorial: ___/___/___

IDENTIFICAÇÃO

Nome:

Prontuário:

Nº	Toxicidade Medular	NÃO	SIM	OBS.
01	Hemoglobina (g/dL) Anemia	1.1 <input type="checkbox"/>	1.2 <input type="checkbox"/> 1.2.1 <input type="checkbox"/> < 11,5 – 10 1.2.2 <input type="checkbox"/> < 10 – 8 1.2.3 <input type="checkbox"/> < 8 – 6,5 1.2.4 <input type="checkbox"/> < 6,5	
02	Hematócrito (%) Anemia	2.1 <input type="checkbox"/>	2.2 <input type="checkbox"/> 2.2.1 <input type="checkbox"/> < 36 – 30 2.2.2 <input type="checkbox"/> < 30 – 24 2.2.3 <input type="checkbox"/> < 24 – 20 2.2.4 <input type="checkbox"/> < 20	
03	Leucócitos (cel/mm ³) Leucopenia	3.1 <input type="checkbox"/>	3.2 <input type="checkbox"/> 3.2.1 <input type="checkbox"/> < 4000 – 3000 3.2.2 <input type="checkbox"/> < 3000 – 2000 3.2.3 <input type="checkbox"/> < 2000 – 1000 3.2.4 <input type="checkbox"/> < 1000	
04	Neutrófilos (cel./ mm ³) Neutropenia	4.1 <input type="checkbox"/>	4.2 <input type="checkbox"/> 4.2.1 <input type="checkbox"/> < 1600 – 1500 4.2.2 <input type="checkbox"/> < 1500 – 1000 4.2.3 <input type="checkbox"/> < 1000 – 500 4.2.4 <input type="checkbox"/> < 500	
05	Plaquetas (cel./ mm ³) Plaquetopenia	5.1 <input type="checkbox"/>	5.2 <input type="checkbox"/> 5.2.1 <input type="checkbox"/> < 150 000 – 75 000 5.2.2 <input type="checkbox"/> < 75 000 – 50 000 5.2.3 <input type="checkbox"/> < 50 000 – 25 000 5.2.4 <input type="checkbox"/> < 25 000	



Nº	Alteração Metabólica	NÃO	SIM		OBS.
06	Creatinina (mg/dL)	6.1 <input type="checkbox"/>	6.2 <input type="checkbox"/>		
			6.2.1 <input type="checkbox"/>	> 1,3 – 1,95	
			6.2.2 <input type="checkbox"/>	> 1,95 – 3,9	
			6.2.3 <input type="checkbox"/>	> 3,9 – 7,8	
			6.2.4 <input type="checkbox"/>	> 7,8	
07	Ácido Úrico (mg/dL) Hiperuricemia	7.1 <input type="checkbox"/>	7.2 <input type="checkbox"/>	HOMEM <input type="checkbox"/>	MULHER <input type="checkbox"/>
			7.2.1 <input type="checkbox"/>	> 7 – 10	> 5,7 – 10
			7.2.3 <input type="checkbox"/>	> 7 – 10	> 5,7 – 10
			7.2.4 <input type="checkbox"/>	> 10	> 10
08	Fosfatase alcalina (U)	8.1 <input type="checkbox"/>	8.2 <input type="checkbox"/>	HOMEM <input type="checkbox"/>	MULHER <input type="checkbox"/>
			8.2.1 <input type="checkbox"/>	> 129 – 322,5	> 104 – 260
			8.2.2 <input type="checkbox"/>	> 322,5 – 645	> 260 – 520
			8.2.3 <input type="checkbox"/>	> 645 – 2580	> 520 – 2080
			8.2.4 <input type="checkbox"/>	> 2580	> 2080
09	TGP (U)	9.1 <input type="checkbox"/>	9.2 <input type="checkbox"/>	HOMEM <input type="checkbox"/>	MULHER <input type="checkbox"/>
			9.2.1 <input type="checkbox"/>	> 40 – 100	> 31 – 77,5
			9.2.2 <input type="checkbox"/>	> 100 – 200	> 77,5 – 155
			9.2.3 <input type="checkbox"/>	> 200 – 800	> 155 – 620
			9.2.4 <input type="checkbox"/>	> 800	> 620
10	TGO (U)	10.1 <input type="checkbox"/>	10.2 <input type="checkbox"/>	HOMEM <input type="checkbox"/>	MULHER <input type="checkbox"/>
			10.2.1 <input type="checkbox"/>	> 37 – 92,5	> 31 – 77,5
			10.2.2 <input type="checkbox"/>	> 92,5 – 185	> 77,5 – 155
			10.2.3 <input type="checkbox"/>	> 185 – 740	> 155 – 620
			10.2.4 <input type="checkbox"/>	> 740	> 620
11	Bilirrubina (U)	11.1 <input type="checkbox"/>	11.2 <input type="checkbox"/>		
			11.2.1 <input type="checkbox"/>	> 1,2 – 1,8	
			11.2.2 <input type="checkbox"/>	> 1,8 – 3,6	
			11.2.3 <input type="checkbox"/>	> 3,6 – 12	
			11.2.4 <input type="checkbox"/>	> 12	
12	Cálcio sérico (mg/dL) Hipocalcemia	12.1 <input type="checkbox"/>	12.2 <input type="checkbox"/>		
			12.2.1 <input type="checkbox"/>	< 8,4 – 8	
			12.2.2 <input type="checkbox"/>	< 8 – 7	
			12.2.3 <input type="checkbox"/>	< 7 – 6	
			12.2.4 <input type="checkbox"/>	< 6	
13	Cálcio sérico (mg/dL) Hipercalemia	13.1 <input type="checkbox"/>	13.2 <input type="checkbox"/>		
			13.2.1 <input type="checkbox"/>	> 10,2 – 11,5	
			13.2.2 <input type="checkbox"/>	> 11,5 – 12,5	
			13.2.3 <input type="checkbox"/>	> 12,5 – 13,5	
			13.2.4 <input type="checkbox"/>	> 13,5	



Nº	Alteração Metabólica	NÃO	SIM	OBS.
14	Magnésio (mg/dL) Hipermagnesemia	14.1 <input type="checkbox"/>	14.2 <input type="checkbox"/> 14.2.1 <input type="checkbox"/> > 2,5 – 3 14.2.3 <input type="checkbox"/> > 3 – 8 14.2.4 <input type="checkbox"/> > 8	
15	Magnésio (mg/dL) Hipomagnesemia	15.1 <input type="checkbox"/>	15.2 <input type="checkbox"/> 15.2.1 <input type="checkbox"/> < 1,6 – 1,2 15.2.2 <input type="checkbox"/> < 1,2 – 0,9 15.2.3 <input type="checkbox"/> < 0,9 – 0,7 15.2.4 <input type="checkbox"/> < 0,7	
16	Potássio (mEq/L) Hipercalemia	16.1 <input type="checkbox"/>	16.2 <input type="checkbox"/> 16.2.1 <input type="checkbox"/> > 5 – 5,5 16.2.2 <input type="checkbox"/> > 5,5 – 6 16.2.3 <input type="checkbox"/> > 6 – 7 16.2.4 <input type="checkbox"/> > 7	
17	Potássio (mEq/L) Hipocalemia	17.1 <input type="checkbox"/>	17.2 <input type="checkbox"/> 17.2.1 <input type="checkbox"/> < 3,5 – 3 17.2.3 <input type="checkbox"/> < 3 – 2,5 17.2.4 <input type="checkbox"/> < 2,5	
18	Sódio (mEq/L) Hipernatremia	18.1 <input type="checkbox"/>	18.2 <input type="checkbox"/> 18.2.1 <input type="checkbox"/> > 145 – 150 18.2.2 <input type="checkbox"/> > 150 – 155 18.2.3 <input type="checkbox"/> > 155 – 160 18.2.4 <input type="checkbox"/> > 160	
19	Sódio (mEq/L) Hiponatremia	19.1 <input type="checkbox"/>	19.2 <input type="checkbox"/> 19.2.1 <input type="checkbox"/> > 135 – 130 19.2.3 <input type="checkbox"/> > 130 – 120 19.2.4 <input type="checkbox"/> > 120	



Nº	Alteração Funcional	NÃO	SIM	OBS.
20	Fadiga	20.1 <input type="checkbox"/>	20.2 <input type="checkbox"/> 20.2.1 <input type="checkbox"/> Leve 20.2.2 <input type="checkbox"/> Moderada, que causa dificuldade na realização de algumas atividades habituais 20.2.3 <input type="checkbox"/> Severa, que impossibilita a realização de algumas atividades habituais 20.2.4 <input type="checkbox"/> Incapacitante (restrito ao leito)	
21	Febre(°C)	21.1 <input type="checkbox"/>	21.2 <input type="checkbox"/> 21.2.1 <input type="checkbox"/> 38 – 39 21.2.2 <input type="checkbox"/> 39 – 40 21.2.3 <input type="checkbox"/> > 40 por < 24 h 21.2.4 <input type="checkbox"/> > 40 por > 24 h	
22	Ganho de peso (%)	22.1 <input type="checkbox"/>	22.2 <input type="checkbox"/> 22.2.1 <input type="checkbox"/> 5 – <10 22.2.2 <input type="checkbox"/> 10 – <20 22.2.3 <input type="checkbox"/> ≥ 20	
23	Perda de peso (%)	23.1 <input type="checkbox"/>	23.2 <input type="checkbox"/> 23.2.1 <input type="checkbox"/> 5 – <10 23.2.2 <input type="checkbox"/> 10 – <20 23.2.3 <input type="checkbox"/> ≥ 20	



Nº	Toxicidade Gastrointestinal	NÃO	SIM	OBS.
24	Diarréia (evacuações/dia)	24.1 <input type="checkbox"/>	24.2 <input type="checkbox"/> 24.2.1 <input type="checkbox"/> Menos de 4 24.2.2 <input type="checkbox"/> 4 a 6 24.2.3 <input type="checkbox"/> 7 ou mais (hospitalização) 24.2.4 <input type="checkbox"/> Com conseqüências ameaçadoras da vida	
25	Constipação	25.1 <input type="checkbox"/>	25.2 <input type="checkbox"/> 25.2.1 <input type="checkbox"/> Sintomas ocasionais ou intermitentes 25.2.2 <input type="checkbox"/> Persistente com uso regular de laxativos 25.2.3 <input type="checkbox"/> Requer evacuação manual ou enema 25.2.4 <input type="checkbox"/> Obstrução ou megacólon tóxico	
26	Mucosite	26.1 <input type="checkbox"/>	26.2 <input type="checkbox"/> 26.2.1 <input type="checkbox"/> Eritema da mucosa da boca 26.2.2 <input type="checkbox"/> Ulcerações ou pseudomembranas 26.2.3 <input type="checkbox"/> Ulcerações confluentes ou pseudomembranas com sangramento ao leve trauma. 26.2.4 <input type="checkbox"/> Necrose tecidual com sangramento espontâneo	
27	Náusea	27.1 <input type="checkbox"/>	27.2 <input type="checkbox"/> 27.2.1 <input type="checkbox"/> Perda de apetite sem alteração dos hábitos alimentares 27.2.2 <input type="checkbox"/> Decréscimo da ingestão oral sem significativa perda de peso 27.2.3 <input type="checkbox"/> Ingestão oral inadequada – NPT indicada 27.2.4 <input type="checkbox"/> Incapacidade de ingestão com conseqüências ameaçadoras da vida	
28	Vômito (episódios/dia)	28.1 <input type="checkbox"/>	28.2 <input type="checkbox"/> 28.2.1 <input type="checkbox"/> 1 28.2.2 <input type="checkbox"/> 2 a 5 – Hidratação indicada 28.2.3 <input type="checkbox"/> 6 ou mais – NPT indicada 28.2.4 <input type="checkbox"/> Com conseqüências ameaçadoras da vida	
29	Dor Abdominal	29.1 <input type="checkbox"/>	29.2 <input type="checkbox"/> 29.2.1 <input type="checkbox"/> Leve, sem perda funcional 29.2.2 <input type="checkbox"/> Moderada, com perda funcional 29.2.3 <input type="checkbox"/> Severa, interferindo nas atividades habituais. 29.2.4 <input type="checkbox"/> Desabilitante	



Nº	Toxicidade Dermatológica	NÃO	SIM	OBS.
30	<u>Alopécia</u>	30.1 <input type="checkbox"/>	31.2 <input type="checkbox"/> 31.2.1 <input type="checkbox"/> Parcial 31.2.2 <input type="checkbox"/> Completa	
31	Hiper pigmentação	31.1 <input type="checkbox"/>	32.2 <input type="checkbox"/> 32.2.1 <input type="checkbox"/> Localizada 32.2.2 <input type="checkbox"/> Generalizada	
32	Alteração das unhas	32.1 <input type="checkbox"/>	33.2 <input type="checkbox"/> 33.2.1 <input type="checkbox"/> Descoloração/ Irregularidades 33.2.2 <input type="checkbox"/> Perda parcial ou completa/ Dor no leito ungueal	
33	Prurido	33.1 <input type="checkbox"/>	33.2 <input type="checkbox"/> 33.2.2 <input type="checkbox"/> Leve ou localizado 33.2.3 <input type="checkbox"/> Intenso ou generalizado 33.2.4 <input type="checkbox"/> Intenso ou generalizado interferindo nas atividades habituais	
34	Descamação (rash)	34.1 <input type="checkbox"/>	34.2 <input type="checkbox"/> 34.2.1 <input type="checkbox"/> Erupção macular ou papular ou eritema sem sintomas associados 34.2.2 <input type="checkbox"/> Erupção macular ou papular ou eritema com prurido ou outros sintomas associados; Descamação localizada ou outras lesões em menos de 50% da área de superfície corporal 34.2.3 <input type="checkbox"/> Erupção macular, papular ou vesicular ou eritrodermia severa , generalizada; Descamação em mais de 50% da superfície corporal 34.2.4 <input type="checkbox"/> Dermatite esfoliativa, ulcerativa ou bolhosa	
35	Eritema multiforme	35.1 <input type="checkbox"/>	35.2 <input type="checkbox"/> 35.2.2 <input type="checkbox"/> Erupção semelhante a alvos em áreas esparsas 35.2.3 <input type="checkbox"/> Severa (rash generalizado ou estomatite dolorosa) - NPT indicada. 35.2.4 <input type="checkbox"/> Risco de morte	
Nº	Toxicidade Cardiovascular	NÃO	SIM	OBS.



36	Hipotensão	36.1 <input type="checkbox"/>	36.2 <input type="checkbox"/> 36.2.1 <input type="checkbox"/> Não requer tratamento 36.2.2 <input type="checkbox"/> Requer reposição volêmica ou outro tratamento, sem hospitalização 36.2.3 <input type="checkbox"/> Requer hospitalização, sem conseqüências fisiológicas 36.2.4 <input type="checkbox"/> Choque	
37	Hipertensão	37.1 <input type="checkbox"/>	37.2 <input type="checkbox"/> 37.2.1 <input type="checkbox"/> Assintomática, aumento transitório por menos de 24 h, acima de 20 mm Hg (diastólica) ou acima de 150/100 se previamente dentro dos limites da normalidade. Não requer tratamento 37.2.2 <input type="checkbox"/> Recorrente, persistente ou sintomático acima de 20mmHg (diastólica) ou acima de 150/100 se previamente dentro dos limites da normalidade. Pode ser indicada monoterapia 37.2.3 <input type="checkbox"/> Requer mais de um medicamento ou tratamento mais intensivo 37.2.4 <input type="checkbox"/> Crise hipertensiva com risco de vida	



Nº	Toxicidade Neurológica	NÃO	SIM	OBS.
38	Neuropatia periférica	38.1 <input type="checkbox"/>	38.2 <input type="checkbox"/> 38.2.1 <input type="checkbox"/> Perda de reflexos profundos ou parestesias, sem prejuízo funcional 38.2.2 <input type="checkbox"/> Perda sensitiva objetiva ou parestesia com prejuízo funcional 38.2.3 <input type="checkbox"/> Alteração sensitiva ou parestesia interferindo com as atividades habituais 38.2.4 <input type="checkbox"/> Paralisia	

Nº	Ototoxicidade	NÃO	SIM	OBS.
39	Perda de audição	39.1 <input type="checkbox"/>	39.2 <input type="checkbox"/> 39.2.2 <input type="checkbox"/> Que não interfere nas atividades habituais 39.2.3 <input type="checkbox"/> Que interfere nas atividades habituais 39.2.4 <input type="checkbox"/> Grave surdez	
40	Zumbido	40.1 <input type="checkbox"/>	40.2 <input type="checkbox"/> 40.2.2 <input type="checkbox"/> Que não interfere nas atividades habituais. 40.2.3 <input type="checkbox"/> Que interfere nas atividades habituais 40.2.4 <input type="checkbox"/> Desabilitante	

OUTRAS OCORRÊNCIAS:

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____



ANEXO 4

Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com câncer de pulmão, em tratamento quimioterápico no HCI/INCA

Formulário de uso de medicamentos prescritos pelo médico assistente

<u>IDENTIFICAÇÃO</u>	
Nome: _____	
Prontuário: _____	Data: __/__/__

Medicamento / Dose	Apres. Farm.	Via adm.	Qtd.	Freq. (vezes/dia)	Período de uso	OBS.:



ANEXO 5

Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com câncer de pulmão de células, em tratamento quimioterápico no HCI/INCA

Formulário de uso de medicamentos não prescritos pelo médico assistente e por automedicação

IDENTIFICAÇÃO							
Nome:							
Prontuário:							Data: __/__/__
Nome Comercial	Medicamento ou Prod. Natural/ Dose	Apres. Farm.	Via adm.	Qtd.	Freq. (vezes/dia)	Período de uso	Obs.:



ANEXO 6

Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com câncer de pulmão, em tratamento quimioterápico no HCl/INCA

Formulário de uso de medicamentos fitoterápicos, chás ou outros produtos naturais

<u>Identificação</u>	
Nome: _____	
Prontuário: _____	Data: __/__/__

Nome Comercial	Medicamento ou Prod. Natural/ Dose	Apres. Farm.	Via adm.	Qtd.	Freq. (vezes/dia)	Período de uso	Obs.:

ANEXO 7

Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com câncer de pulmão, em tratamento quimioterápico no HCI/INCA

Formulário de registro domiciliar de uso de medicamentos e/ou produtos naturais

NOME: _____ Entregue em: _____

Nome Comercial	Medicamento ou Prod. Natural/ Dose	Apres. Farm.	Via adm.	Qtd.	Freq. (vezes/dia)	Período de uso	Obs.:

Atenção! Trazer para a próxima entrevista, junto com a sacola de medicamentos e/ou produtos naturais usados.



ANEXO 8

Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com câncer de pulmão, em tratamento quimioterápico no HCI/INCA

Formulário de registro domiciliar de toxicidades

Nome :

Entregue em:

Ocorrências	DATA																			
	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Cansaço																				
Febre																				
Falta de apetite																				
Enjôo																				
Vômito (episódios/dia)																				
Diarréia (evacuações/dia)																				
Prisão de ventre																				
Dor abdominal																				
Prurido (coceira)																				
Formigamento/ Dormência																				
Zumbido																				
Queda de cabelo																				
Úlcera na boca																				

Outras: _____

ANEXO 9

Classificação dos medicamentos usados antes e depois do tratamento quimioterápico antineoplásico

CLASSES FARMACOLÓGICAS	APRESENTAÇÃO FARMACÊUTICA	
ANALGÉSICOS		
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	500 mg	cp
DIPIRONA	500 mg/ml	sol
DIPIRONA	500 mg/ml	sol inj
DIPIRONA	500 mg	cp
ORFENADRINA; DIPIRONA; CAFEÍNA	35; 300; 50 mg	cp
PARACETAMOL	750 mg	cp
ANALGÉSICOS OPIÓIDES		
FENTANIL	25 mcg/h	ad
FENTANIL	50 mcg/h	ad
METADONA,CLORIDRATO	5 mg	cp
MORFINA	10 mg	cp
MORFINA	10 mg/ml	sol inj
MORFINA LC	30 mg	cp
PARACETAMOL ; CODEINA,FOSFATO	500; 30 mg	cp
TRAMADOL	50 mg/ml	sol inj
TRAMADOL	50 mg	cp
ANTIÁCIDOS		
HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO; HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO; DIMETICONA	400; 400; 30 mg/5ml	susp
HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO; HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO; OXETACAÍNA	300; 100; 10 mg/5ml	susp
ANTIANÊMICOS		
FERRO POLIMALTOSADO	50 mg/5ml	xarope
SULFATO FERROSO	40 mg	cp
ANTIARRÍTMICOS		
AMIODARONA	200 mg	cp
ANTIASMÁTICOS		
ACEBROFILINA	50 mg/5ml	xarope
AMINOFILINA	100 mg	cp
FENOTEROL	5 mg/ml	sol
IPRATRÓPIO	0,025 %	sol
SALMETEROL ; FLUTICASONA,PROPIONATO	25; 50 mcg	sol
TIOTRÓPIO,BROMETO	18 mcg	cap
ANTIBACTERIANOS		
AMOXICILINA	500 mg	cap
AMOXICILINA ; ÁCIDO CLAVULÂNICO	500; 125 mg	cp
AMOXICILINA ; ÁCIDO CLAVULÂNICO	500; 100 mg	sp. inj
CEFALEXINA	500 mg	cp
CEFAZOLINA	1 g	pó
CEFEPIMA	2 g	pó
CIPROFLOXACINO	500 mg	cp
LEVOFLOXACINA	500 mg	cp
MOXIFLOXACINO	400 mg	cp
NORFLOXACINO	400 mg	cp
ANTIDEPRESSIVOS		
AMITRIPTILINA	25 mg	cp
CITALOPRAM	20 mg	cp
IMIPRAMINA,CLORIDRATO	25 mg	cp
MIRTAZAPINA	7,5 mg	cp
SERTRALINA	50 mg	cp

cp:comprimido; sol: solução; sol inj: solução injetável; ad: adesivo; susp: suspensão

Classificação dos medicamentos usados antes e depois do tratamento quimioterápico antineoplásico

CLASSES FARMACOLÓGICAS	APRESENTAÇÃO FARMACÊUTICA	
ANTIDIARRÉICO		
LOPERAMIDA	2 mg	cp
ANTIEMÉTICOS		
DEXAMETASONA	4 mg	cp
DEXAMETASONA	4 mg/ml	sol inj
GRANISETRONA	1 mg	cp
ONDANSETRONA	8 mg	cp
ONDANSETRONA	2 mg/ml	sol.inj.
ANTIEPILÉPTICOS		
FENITOÍNA	100 mg	cp
FENITOÍNA	50 mg/ml	sol inj
GABAPENTINA	400 mg	cp
ANTIESPASMÓDICOS		
ESCOLPOLAMINA, BUTILBROMETO	20 mg/ml	sol inj
ESCOLPOLAMINA, BUTILBROMETO	10 mg	cp
ESCOLPOLAMINA, BUTILBROMETO; DIPIRONA	10; 250 mg	cp
ANTIPLATULENTOS / EUPÉPTICOS		
BOLDINA; COMPOSTOS ANTRAQUINÔNICOS TOTAIS; EMODINA	0,05; 1,70; 1,50 mg/5ml	sol
DIMETICONA	40 mg	cp
DIMETICONA	75 mg/ml	sol
PANCREATINA ; DIMETICONA	170; 80 mg	cp
ANTI-HELMÍNTICOS		
ALBENDAZOL	200 mg	cp
IVERMECTINA	6 mg	cp
POLICRESULENO; CINCHOCAÍNA, CLORIDRATO	0,1; 0,01 g/g	poma
ANTI-HEMORRÁGICOS		
ÁCIDO EPSILON AMINOCAPRÓICO	500 mg	cp
ANTI-HIPERTENSIVOS		
ANLODIPINA	5 mg	cp
ANLODIPINA	10 mg	cp
ATENOLOL	50 mg	cp
ATENOLOL	25 mg	cp
CAPTOPRIL	25 mg	cp
CARVEDILOL	3,125 mg	cp
DILTIAZEM	90 mg	cp
ENALAPRIL	20 mg	cp
ENALAPRIL	5 mg	cp
ENALAPRIL	10 mg	cp
FUROSEMIDA	40 mg	cp
HIDROCLOROTIAZIDA	25 mg	cp
LOSARTANO	25 mg	cp
LOSARTANO ; HIDROCLOROTIAZIDA	50; 12,5 mg	cp
METOPROLOL, SUCCINATO	25 mg	cp
NIFEDIPINA	10 mg	cap
NIFEDIPINA RETARD	20 mg	cap
OLMESARTANA MECLOXOMILA	20 mg	cp
PROPANOLOL	40 mg	cp
ANTI-HISTAMÍNICOS		
DEXTROCLORFENIRAMINA	2 mg	cp
DEXTROCLORFENIRAMINA	2 mg/5ml	sol
HIDROXIZINE	25 mg	cp
HORMÔNIOS		
LORATADINA	10 mg	cp
NORETISTERONA ; ETINILESTRADIOL	2; 0,01 mg	cp

cp: comprimido; sol inj: solução injetável; cap: cápsula; sol: solução;

Classificação dos medicamentos usados antes e depois do tratamento quimioterápico antineoplásico

CLASSES FARMACOLÓGICAS	APRESENTAÇÃO FARMACÊUTICA	
PROMETAZINA	25 mg/ml	sol inj
PROMETAZINA	25 mg	cp
ANTIINFLAMÁTORIOS NÃO ESTEROIDAI		
PREDNISONA	5 mg	cp
PREDNISONA	20 mg	cp
DEXAMETASONA	4 mg/ml	sol inj
DEXAMETASONA	4 mg	cp
ANTIINFECCIOSOS GASTRO-INTESTINAIS		
NISTATINA	1000 UI/ml	susp
SUPLEMENTO MINERAL		
CLORETO DE MAGNÉSIO	20 %	pó
MUCOLÍTICOS		
ACETILCISTEÍNA	600 mg	pó
ACETILCISTEÍNA	200 mg	pó
ACETILCISTEÍNA	100 mg/ml	sol inj
AMBROXOL,CLORIDRATO	30 mg/5ml	sol
OXOMEPRAZINA; IODETO; BENZOATO SÓDICO; GUAIFENESINA	2; 100; 20; 30 mg/5ml	sol
ANTIINFECCIOSOS GINECOLÓGICO		
TETRACICLINA ; ANFOTERICINA B	100; 50 mg/4g	creme
ANTIINFLAMÁTORIOS		
COLCHICINA	5 mg	cp
PARACETAMOL; CARIOSOPRODOL; DICLOFENACO SÓDICO; CAFÉÍNA	300; 125; 30; 50 mg	cp
DICLOFENACO POTÁSSICO	50 mg	cp
DICLOFENACO SÓDICO	50 mg	cp
TENOXICAM	20 mg	cp
TENOXICAM	20 mg	pó
DICLOFENACO COLESTIRAMINA	70 mg	cp
IBUPROFENO	400 mg	cp
CLOROQUINA	250 mg	cp
ANTILIPIDÊMICOS		
<i>Alium sativum L.</i>	500 mg	cap
SINVASTATINA	40 mg	cp
ANTIMICÓTICOS		
FLUCONAZOL	50 mg	cap
FLUCONAZOL	100 mg	cap
ANTIPARKINSONIANOS		
BIPERIDENO	2 mg	cp
ANTIPSICÓTICOS		
HALOPERIDOL	5 mg/ml	sol inj
HALOPERIDOL	2 mg/ml	sol
HALOPERIDOL	1 mg	cp
ANSIOLÍTICOS		
ALPRAZOLAM	2 mg	cp
ALPRAZOLAM	0,5 mg	cp
ALPRAZOLAM	0,25 mg	cp
BROMAZEPAM	6 mg	cp
BROMAZEPAM	3 mg	cp
DIAZEPAM	10 mg	cp
DIAZEPAM	5 mg	cp
DIAZEPAM	5 mg/ml	sol inj
CLONAZEPAM	0,5 mg	cp
CLONAZEPAM	2 mg	cp
MIDAZOLAM	15 mg	cp
<i>Passiflora incarnata L. ; Crataegus oxyacantha L. ; Salix alba L.</i>	100; 30; 100 mg	cp

sol inj: solução injetável; cp: comprimido; susp: suspensão; sol: solução; cap: cápsula

Classificação dos medicamentos usados antes e depois do tratamento quimioterápico antineoplásico

CLASSES FARMACOLÓGICAS	APRESENTAÇÃO FARMACÊUTICA	
ANTI-SÉPTICOS LOCAIS		
CETILPIRÍDINIO; BENZOCAÍNA	0,5; 4 mg/ml	sol
ANTITUSSÍGENOS		
CODEÍNA	15 mg/5ml	sol
PARACETAMOL; DIFENIDRAMINA; PSEUDO-EFEDRINA; DROPROPIZINA	50; 3; 3; 3 mg/ml	sol
DROPROPIZINA	30 mg/ml	sol
ANTITROMBÓTICOS		
ÁCIDO ACETILSALICILICO	100 mg	cp
HEPARINA BPM	40 mg/0,4ml	sol
HEPARINA	5000 UI/0,25ml	sol inj
VARFARINA	5 mg	cp
ANTIULCEROSOS		
OMEPRAZOL	20 mg	cap
OMEPRAZOL	40 mg	sol inj
OMEPRAZOL	40 mg	cp
PANTOPRAZOL	40 mg	cp
PANTOPRAZOL	20 mg	cp
RANITIDINA,CLORIDRATO	300 mg	cp
RANITIDINA,CLORIDRATO	25 mg/ml	sol inj
RANITIDINA,CLORIDRATO	150 mg	cp
BIFOSFONATOS		
PAMIDRONATO DISSÓDICO	90 mg	sol inj
DIURÉTICOS		
ESPIRONOLACTONA	25 mg	cp
MANITOL	20 %	sol
FUROSEMIDA	40 mg	cp
FUROSEMIDA	10 mg/ml	sol inj
EXPECTORANTES		
GUAIFENESINA	16 mg/ml	xarope
HIPOGLICEMIANTE ORAIS		
CLORPROPAMIDA	250 mg	cp
GLIBENCLAMIDA	5 mg	cp
GLIBENCLAMIDA	1 mg	cp
METIFORMINA	500 mg	cp
METIFORMINA	850 mg	cp
IMUNOMODULADORES		
FILGRASTIMA	300 mcg	sol inj
LEVAMISOL	150 mg	cp
INOTRÓPICOS		
DIGOXINA	0,25 mg	cp
INSULINAS		
INSULINA RECOMBINANTE NPH	100 U/ml	sol inj
LAXATIVOS		
BISACODIL	5 mg	dr
BISACODIL ; DOCUSATO DE SÓDIO	5; 60 mg	dr
<i>Cássia angustifolia; Tamarindus indica; Cássia fistula L.; Coriandrum sativum L.</i>	240; 11,7; 11,7; 5,4 mg	cap
<i>Linum usitatissimum L.</i>	1 g	cap
<i>Plantago ovata F.</i>	56,18 g/100g	gr
<i>Rhamnus purshiana</i>	250 mg	cap
<i>Senna Alexandrina M.</i>	100 mg	cap
FOSFATO MONOSSÓDICO; FOSFATO DISSÓDICO	22 %	sol
GLICERINA	120 mg/ml	sol
GLICERINA	95 %	sp
LACTULOSE	667 mg/ml	sol
ÓLEO MINERAL	puro	óleo
PICOSSULFATODE SÓDIO	7,5 mg/ml	sol

sol: solução; cp: comprimido; sol inj: solução injetável; dr: drágea; gr: granulado; cap: cápsula

Classificação dos medicamentos usados antes e depois do tratamento quimioterápico antineoplásico

CLASSES FARMACOLÓGICAS	APRESENTAÇÃO FARMACÊUTICA	
LUBRIFICANTE OCULAR		
HIPROMELOSE; DEXTRANO 70	0,3 ; 0,1 %	sol
NEUROLÉPTICOS		
LEVOMEPRAMAZINA, CLORIDRATO	25 mg	cp
CARBONATO DE LÍCIO	300 mg	cp
PROPULSIVOS		
BROMOPRIDA	10 mg	cp
BROMOPRIDA	5 mg/ml	sol inj
DOMPERIDONA	10 mg	cp
METOCLOPRAMIDA, CLORIDRATO	10 mg	cp
METOCLOPRAMIDA, CLORIDRATO	5 mg/ml	sol inj
OFTALMOLÓGICOS PARA GLAUCOMA		
DONZOLAMIDA, CLORIDRATO ; TIMOLOL, MALEATO	2 ; 0,5 %	sol
TRATAMENTO PARA TABAGISMO		
NICOTINA	21 mg	ad
NICOTINA	14 mg	ad
NICOTINA	7 mg	ad
VASODILADORES		
FLUNARIZINA	10 mg	cp
CINARIZINA	75 mg	cp
ISOSSORBIDA, MONONITRATO-5	20 mg	cp
VASOPROTETORES		
DIOSMINA ; HESPERIDINA	450 ; 50 mg	cp
ANTIVIRAL		
ACICLOVIR	50 mg/g	creme
VITAMINAS		
ÁCIDO ASCÓRBICO	1 g	cp
TIAMINA; RIBOVRAFINA; NIACINA/NICOT. ; PANTOTENOL; PRIRIDOCINA	4; 1; 10; 2; 1 mg	dr
ÁC.FÓLICO; CIANOCOBALAMINA; ÁC.ASCÓRBICO; FERRO	2; 2,5; 100; 80	

sol: solução; cp: comprimido; sol inj: solução injetável; ad: adesivo; dr: drágea

ANEXO 10

Medicamentos usados por prescrição médica

CLASSES FARMACOLÓGICAS	PREVALÊNCIA								DIFERENÇA
	ANTES				DEPOIS				PERCENTUAL
	INCA	OUTROS	N	%	INCA	OUTROS	N	%	Δ
ANTIEMÉTICOS	0	0	0	0	62	0	62	100,0	100,0
PROPULSIVOS	2	1	3	4,8	42	1	43	69,4	64,5
ANTIULCEROSOS/ANTIÁCIDOS	20	4	24	38,7	47	4	51	82,3	43,5
ANTIBACTERIANOS	4	1	5	8,1	29	0	29	46,8	38,7
LAXATIVOS	8	0	8	12,9	29	2	31	50,0	37,1
ANALGÉSICOS OPIÓIDES	25	0	25	40,3	38	0	38	61,3	21,0
ANSIOLÍTICOS	4	6	10	16,1	17	6	23	37,1	21,0
ANALGÉSICOS	23	3	26	41,9	33	2	35	56,5	14,5
MUCOLÍTICOS	3	1	4	6,5	9	1	10	16,1	9,7
ANTIPSICÓTICOS	0	0	0	0	4	2	6	9,7	9,7
ANTI-HIPERTENSIVOS	4	21	25	40,3	8	22	30	48,4	8,1
ANTI-INFLAMÁTORIOS NÃO ESTEROIDAIS	5	2	7	11,3	10	2	12	19,4	8,1
ANTIDEPRESSIVOS	3	1	4	6,5	7	2	9	14,5	8,1
ANTITROMBÓTICOS	3	3	6	9,7	9	2	11	17,7	8,1
ANTIPLATULENTOS/EUPÉPTICOS	0	0	0	0	3	2	5	8,1	8,1
ANTI-HISTAMÍNICOS	0	0	0	0	3	2	5	8,1	8,1
ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIS	6	2	8	12,9	11	1	12	19,4	6,5
HIPOGLICEMIANTES	0	1	1	1,6	2	3	5	8,1	6,5
ANTIINFECCIOSOS GASTRINTESTINAIS	1	2	3	4,8	6	0	6	9,7	4,8
ANTIEPILÉPTICOS	2	0	2	3,2	5	0	5	8,1	4,8
ANTIESPASMÓDICOS	0	0	0	0,0	1	2	3	4,8	4,8
ANTIANÊMICOS	2	0	2	3,2	4	0	4	6,5	3,2
TRATAMENTO PARA TABAGISMO	0	0	0	0	2	0	2	3,2	3,2
IMUNOMODULADORES	0	0	0	0	1	1	2	3,2	3,2
DIURÉTICOS	3	1	4	6,5	5	0	5	8,1	1,6
VASODILADORES	0	1	1	1,6	0	2	2	3,2	1,6
ANTIINFECCIOSOS GINECOLÓGICO	0	0	0	0	1	0	1	1,6	1,6
ANTI-SÉPTICOS LOCAIS	0	0	0	0	1	0	1	1,6	1,6
OSTEOLÍTICOS	0	0	0	0	1	0	1	1,6	1,6
ANTIPARKINSONIANOS	0	0	0	0	0	1	1	1,6	1,6
ANTI-HEMORRÁGICOS	0	0	0	0	1	0	1	1,6	1,6
LUBRIFICANTES OCULARES	0	1	1	1,6	0	1	1	1,6	0,0
ANTIASMÁTICOS	8	3	11	17,7	8	3	11	17,7	0,0
ANTI-HELMÍNTICOS	2	1	3	4,8	3	0	3	4,8	0,0

Tabela : cont. Medicamentos usados por prescrição médica

CLASSES FARMACOLÓGICAS	PREVALÊNCIA								DIFERENÇA
	ANTES				DEPOIS				PERCENTUAL
	INCA	OUTROS	N	%	INCA	OUTROS	N	%	Δ
INSULINAS	0	2	2	3,2		2	2	3,2	0,0
EXPECTORANTES	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
ANTILIPIDÊMICOS	0	2	2	3,2	0	2	2	3,2	0,0
ANTIDIARREICOS	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
HORMÔNIOS	0	1	1	1,6	0	1	1	1,6	0,0
OFTALMOLÓGICOS PARA GLAUCOMA	0	1	1	1,6	0	1	1	1,6	0,0
INOTRÓPICOS	1	1	2	3,2	1	1	2	3,2	0,0
ANTIMICÓTICOS	1	0	1	1,6	0	0	0	0	-1,6
VITAMINAS	0	1	1	1,6	0	0	0	0	-1,6
ANTITUSSÍGENOS	2	1	3	4,8	1	1	2	3,2	-1,6

Os valores correspondem ao número (N) e percentual (%) de indivíduos que usaram algum medicamento de determinada classe farmacológica.

Δ representa a diferença percentual entre as frequências de uso dos medicamentos antes e depois do tratamento, tomando-se como referência o que foi usado depois.

ANEXO 11

Medicamentos usados por automedicação

CLASSES FARMACOLÓGICAS	PREVALÊNCIA				DIFERENÇA
	ANTES		DEPOIS		PERCENTUAL
	N	%	N	%	Δ
LAXATIVOS	9	14,5	19	30,6	16,1
ANALGÉSICOS	3	4,8	7	11,3	6,5
ANTIFLATULENTOS/EUPÉPTICOS	2	3,2	6	9,7	6,5
ANTIULCEROSOS/ANTIÁCIDOS	1	1,6	4	6,5	4,8
VITAMINAS	0	0,0	2	3,2	3,2
ANTIESPASMÓDICOS	1	1,6	2	3,2	1,6
ANTIDIARRÉICO	0	0,0	1	1,6	1,6
PROPULSIVOS	0	0,0	1	1,6	1,6
ANSIOLÍTICOS	3	4,8	4	6,4	1,6
MUCOLÍTICOS	1	1,6	1	1,6	0,0
EXPECTORANTES	1	1,6	1	1,6	0,0
ANTILIPIDÊMICOS	1	1,6	1	1,6	0,0
ANTI-INFLAMÁTORIOS NÃO ESTEROIDAIIS	3	4,8	2	3,2	-1,6

Os valores correspondem ao número (N) e percentual (%) de indivíduos que usaram algum medicamento de determinada classe farmacológica.

Δ representa a diferença percentual entre as frequências de uso dos medicamentos antes e depois do tratamento, tomando-se como referência o que foi usado depois.