

HOSPITAL BRUNO BORN
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE
ATENDIMENTO AO PACIENTE ONCOLÓGICO

**AVALIAÇÃO DA ORDEM INFUSIONAL DE PROTOCOLOS
ANTINEOPLÁSICOS PARA O TRATAMENTO DE LEUCEMIAS AGUDAS
EM UM CENTRO DE ONCOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL**

MULLER MACIEL DE ALMEIDA PORTO

LAJEADO
2024

MULLER MACIEL DE ALMEIDA PORTO

**AVALIAÇÃO DA ORDEM INFUSIONAL DE PROTOCOLOS
ANTINEOPLÁSICOS PARA O TRATAMENTO DE LEUCEMIAS AGUDAS
EM UM CENTRO DE ONCOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL**

Trabalho de conclusão de residência para
a obtenção do título de especialista em
Residência Multiprofissional em Saúde -
Atendimento ao Paciente Oncológico

Orientadora: Farmacêutica Me. Alice Bertotto Poersch
Co-orientadora: Enfermeira Me. Juliana Oliveira Ximenes

LAJEADO

2024

Avaliação da ordem infusional de protocolos antineoplásicos para o tratamento de leucemias agudas em um centro de oncologia do Rio Grande do Sul

Muller Maciel de Almeida Porto¹

Alice Bertotto Poersch²

Juliana Oliveira Ximenes³

RESUMO

Introdução: As leucemias agudas se caracterizam por uma falha na maturação e proliferação desordenada de células precursoras, chamadas blastos. A ordem infusional em que os medicamentos antineoplásicos são administrados pode influenciar tanto no nível de toxicidade quanto no seu perfil de ação. **Objetivo:** Realizar um estudo acerca de protocolos de ordem infusional de antineoplásicos no tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA) e leucemia linfocítica aguda (LLA), e elaborar e implantar protocolos a serem utilizados como documentos institucionais de referência científica. **Métodos:** Realização de estudo analítico retrospectivo em um centro de oncologia do Rio Grande do Sul, através de análise dos prontuários de pacientes com diagnóstico de LMA ou LLA, em tratamento intravenoso com infusões contendo dois ou mais antineoplásicos, para traçar o perfil clínico-epidemiológico e identificando os protocolos terapêuticos mais utilizados. Após, realizou-se uma revisão de literatura de protocolos de ordem infusional usados no tratamento das leucemias agudas, com publicações entre os anos de 2015 e 2023. **Resultados:** Foram selecionados 39 pacientes, sendo 28 com diagnóstico de LMA e 11 com LLA. Os protocolos mais prescritos para o tratamento de LMA foram ARA-C 7+3, o MEC e o IDA-FLAG, e para LLA, os protocolos foram HYPER CVAD e ST JUDE. **Conclusão:** Verificou-se que três dos cinco protocolos terapêuticos discutidos estavam em concordância com as referências e dois protocolos com discordâncias, podendo sugerir uma avaliação da ordem infusional e adequá-las de acordo com a literatura.

Palavras-chave: antineoplásicos; leucemia mieloide aguda; leucemia linfocítica aguda; Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica; Medicamento Quimioterápico contra Câncer

¹Farmacêutico residente em atendimento ao paciente oncológico no Hospital Bruno Born, Lajeado/RS

²Farmacêutica doutoranda em biotecnologia pela Universidade Vale do Taquari, Lajeado/RS

³Enfermeira mestre em ginecologia e obstetrícia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

ABSTRACT

Introduction: Acute leukemias are characterized by a failure in maturation and disordered proliferation of precursor cells, called blasts. The infusion order in which antineoplastic drugs are administered can influence both the level of toxicity and their action profile. **Objective:** To carry out a study on antineoplastic infusion protocols in the treatment of acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphocytic leukemia (ALL), and to develop and implement protocols to be used as institutional scientific reference documents. **Methods:** Conducting a retrospective analytical study at an oncology center in Rio Grande do Sul, through analysis of the medical records of patients diagnosed with AML or ALL, undergoing intravenous treatment with infusions containing two or more antineoplastics, to outline the clinical-epidemiological profile and identifying the most used therapeutic protocols. Afterwards, a literature review of infusion protocols used in the treatment of acute leukemia was carried out, with publications between the years 2015 and 2023. **Results:** 39 patients were selected, 28 diagnosed with AML and 11 with ALL. The most prescribed protocols for the treatment of AML were ARA-C 7+3, MEC and IDA-FLAG, and for ALL, the protocols were HYPER CVAD and ST JUDE. **Conclusion:** It was found that three of the five therapeutic protocols discussed were in agreement with the references and two protocols were in disagreement, which could suggest an assessment of the infusion order and adapt them according to the literature.

Keywords: antineoplastics; acute myeloid leukemia; acute lymphocytic leukemia; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols; Chemotherapy drug against cancer

RESUMEN

Introducción: Las leucemias agudas se caracterizan por un fallo en la maduración y una proliferación desordenada de células precursoras, llamadas blastos. El orden de perfusión en el que se administran los fármacos antineoplásicos puede influir tanto en el nivel de toxicidad como en su perfil de acción. **Objetivo:** Realizar un estudio sobre protocolos de infusión de antineoplásicos en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) y la leucemia linfocítica aguda (LLA), y desarrollar e implementar protocolos para ser utilizados como documentos de referencia científica institucional. **Métodos:** Realización de un estudio analítico retrospectivo en un centro de oncología de

Rio Grande do Sul, a través del análisis de las historias clínicas de pacientes diagnosticados con LMA o LLA, sometidos a tratamiento intravenoso con infusiones que contienen dos o más antineoplásicos, para perfilar el perfil clínico-epidemiológico y identificando los protocolos terapéuticos más utilizados. Posteriormente se realizó una revisión bibliográfica de los protocolos de infusión utilizados en el tratamiento de la leucemia aguda, con publicaciones entre los años 2015 y 2023. **Resultados:** Se seleccionaron 39 pacientes, 28 diagnosticados de LMA y 11 de LLA. Los protocolos más prescritos para el tratamiento de la AML fueron ARA-C 7+3, MEC e IDA-FLAG, y para LLA, los protocolos fueron HYPER CVAD y ST JUDE. **Conclusión:** Se encontró que tres de los cinco protocolos terapéuticos discutidos estuvieron de acuerdo con las referencias y dos protocolos estuvieron en desacuerdo, lo que podría sugerir una valoración del orden de infusión y adaptarlos según la literatura.

Palabras clave: antineoplásicos; leucemia mieloide aguda; leucemia linfocítica aguda; Protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica; Medicamento de quimioterapia contra el cáncer.

INTRODUÇÃO

O câncer é considerado o principal problema de saúde pública no mundo e uma das quatro principais causas de morte entre pessoas abaixo dos 70 anos de idade na maioria dos países. Estima-se que, no Brasil, sejam registrados cerca de 704 mil novos casos de câncer, incluindo os de pele não melanoma, a cada ano durante o triênio 2023-2025. Desta estimativa, a incidência de leucemias corresponde a 11.540 novos casos. A Região Sul, assim como a Região Sudeste, ainda predomina a incidência dos cânceres de próstata e mama feminina, seguido dos cânceres de cólon e reto. Já as leucemias, no estado do Rio Grande do Sul, estima-se que, dentre os novos casos, serão 360 homens e 320 mulheres^{1,2}.

A leucemia é uma neoplasia maligna leucocitária e sua principal característica é o acúmulo de células que sofrem alterações moleculares na medula óssea e substituem as células sanguíneas saudáveis por células leucêmicas³⁻⁵. As leucemias são consideradas distintas dos demais tipos de neoplasias, já que para sua disseminação não são necessários mecanismos de angiogênese, ruptura estrutural, e capacidade de produção de metástases, o que são mais frequentes nos demais⁶. Os quatro principais

tipos de leucemias são a leucemia mieloide aguda (LMA) ou crônica (LMC), que atingem as células mieloides, e a leucemia linfocítica aguda (LLA) ou crônica (LLC), que afetam a linhagem linfóide^{3,5}.

Nas leucemias agudas ocorre uma falha na maturação e uma proliferação desordenada de células precursoras, denominadas blastos, que são células imaturas, indiferenciadas e não exercem corretamente a função normal das células sanguíneas^{5,7,9}. A LMA e as leucemias agudas em geral são neoplasias agressivas que se desenvolvem nas células tronco da hematopoiese, nas quais há um aumento na velocidade de produção, diminuição da apoptose de células primitivas, os blastos, na medula óssea, no sangue periférico e em outros tecidos, resultando em uma insuficiência da medula óssea. A LMA acomete mais os adultos, cerca de 80% dos indivíduos⁹. Já a LLA é uma neoplasia que apresenta uma proliferação de células linfóides B ou T imaturas, denominadas linfoblastos, na medula óssea. Normalmente tem predominância entre crianças, sendo mais frequentes em indivíduos brancos do sexo masculino. Nos adultos corresponde a 20% das leucemias agudas e é geralmente mais agressiva do que na infância^{4,7,10}. O diagnóstico de ambas as leucemias agudas é determinado pela presença de mais de 20% de blastos no sangue ou na medula óssea^{5,11,12}. No entanto, é necessária uma avaliação adicional para a confirmação do diagnóstico e também para a estratificação do risco¹².

O tratamento quimioterápico consiste na administração de agentes químicos que afetam diretamente o funcionamento celular, podendo ser realizado por diferentes vias, como as vias oral, intravenosa, intratecal ou intravesical¹¹. Os medicamentos antineoplásicos exprimem baixo índice terapêutico, com estreita margem de segurança em que a dose terapêutica está muito perto da dose fatal. É um tratamento sistêmico que pode ser utilizado de forma isolada ou em combinação com outras modalidades de tratamento, e apesar de ter como objetivo a eliminação de células de rápido crescimento, afeta também células saudáveis^{11,13}.

Os protocolos de tratamento oncológico são diretrizes que os prescritores devem seguir visando a melhor resposta terapêutica do paciente e são distintos para cada tipo de câncer. Tais protocolos descrevem desde o diagnóstico, passando pelo tratamento, controle, até o acompanhamento pós-terapia¹⁴. A grande maioria dos medicamentos

utilizados nesses protocolos são considerados potencialmente perigosos, aos quais demandam maior cuidado da equipe multiprofissional envolvida no sistema de medicação abrangendo as etapas de prescrição, preparo, dispensação e administração¹³. De acordo com critérios especificados na Resolução CFF nº 640/2017, a manipulação dos medicamentos antineoplásicos é uma atribuição privativa do profissional farmacêutico, prática que deve ser exercida mediante titulação mínima na área oncológica¹⁵. Quanto à administração dos medicamentos antineoplásicos, conforme a Resolução COFEN nº 210/98, é de competência privativa do profissional enfermeiro, respeitando a farmacocinética da droga e o protocolo terapêutico^{16,17}. A ordem infusional em que os medicamentos antineoplásicos são administrados pode influenciar tanto no nível de toxicidade quanto no seu perfil de ação¹⁸.

O objetivo deste projeto visou realizar o estudo acerca de protocolos de ordem infusional de medicamentos antineoplásicos no tratamento da leucemia mieloide aguda e leucemia linfocítica aguda, e a partir destes e do perfil clínico-epidemiológico, elaborar e implantar protocolos a serem utilizados como documentos institucionais de referência científica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo analítico retrospectivo com abordagem quantitativa em um centro de oncologia de um hospital filantrópico no interior do estado do Rio Grande do Sul (RS). De acordo com o Plano de Ação Estadual de Oncologia do Estado do Rio Grande do Sul, o hospital em questão é uma das 27 Unidades de Alta Complexidade Oncológica (UNACON) do Estado e é referência em oncologia clínica e cirúrgica e onco-hematologia adulto para a Região dos Vales e Montanhas, sendo coordenado pela 16ª Coordenadoria Regional de Saúde (CRS)¹⁹.

O estudo incluiu uma análise dos prontuários eletrônicos de pacientes, sem restrição de sexo, com idade superior a 18 anos, com diagnóstico de LMA ou LLA, em tratamento quimioterápico via parenteral com infusões contendo dois ou mais medicamentos antineoplásicos. Foram excluídos do estudo, os prontuários de pacientes que estavam apenas em acompanhamento ambulatorial, apenas em uso de

medicamentos terapêuticos cuja via administração seja a oral e/ou não obteve diagnóstico definido dentro do período estabelecido do estudo. Os dados utilizados na pesquisa foram obtidos através de relatórios emitidos pelo sistema de gerenciamento hospitalar da instituição, emitidos entre os meses de janeiro e dezembro do ano de 2022, apenas do setor da onco-hematologia. Os relatórios gerados quantificaram o número de atendimentos, sendo vários para um mesmo paciente. Portanto, foi necessário tratar os dados para obter o quantitativo de pacientes numa planilha eletrônica. Com base nesses dados, foi possível traçar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes e identificar e selecionar os cinco protocolos terapêuticos mais utilizados para tais patologias.

Definidos os protocolos terapêuticos, foi realizada uma revisão sistemática de literatura de protocolos de ordem infusional de antineoplásicos usados no tratamento das leucemias agudas, mieloide e linfocítica, tendo como base as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas na área de oncologia, instituídos pelo Ministério da Saúde (MS). A coleta dos dados acerca da revisão de literatura foi realizada através de pesquisas em sites internacionais de consulta e de estudos de protocolos terapêuticos no tratamento do câncer, utilizados e recomendados por profissionais da classe, como o eviQ, pesquisas bibliográficas e de arquivos digitais indexados à base de dados, como ScIELO, PubMed, LILACS, dentre outros, e revistas científicas de notório conhecimento, com publicações entre os anos de 2015 e 2023.

O estudo foi realizado após a aprovação, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Vale do Taquari - UNIVATES sob o CAAE 66863723.7.0000.5310, parecer n.º 6.107.073/2023.

RESULTADOS

Durante o período de 12 meses do estudo, foram realizados 2689 atendimentos ambulatoriais de 779 pacientes (Figura 1) no setor de onco-hematologia do centro de oncologia, cuja faixa etária estava entre 20 e 97 anos, uma vez que o centro de oncologia do estudo não atende casos da oncopediatria. Ao final da pesquisa, 213 atendimentos de 39 pacientes foram selecionados. O diagnóstico de LMA e suas

variações foi o mais predominante (n=28; 71,8%) (Tabela 1), quando comparado os pacientes que obtiveram diagnóstico ou em tratamento de LLA (n=11; 28,2%).

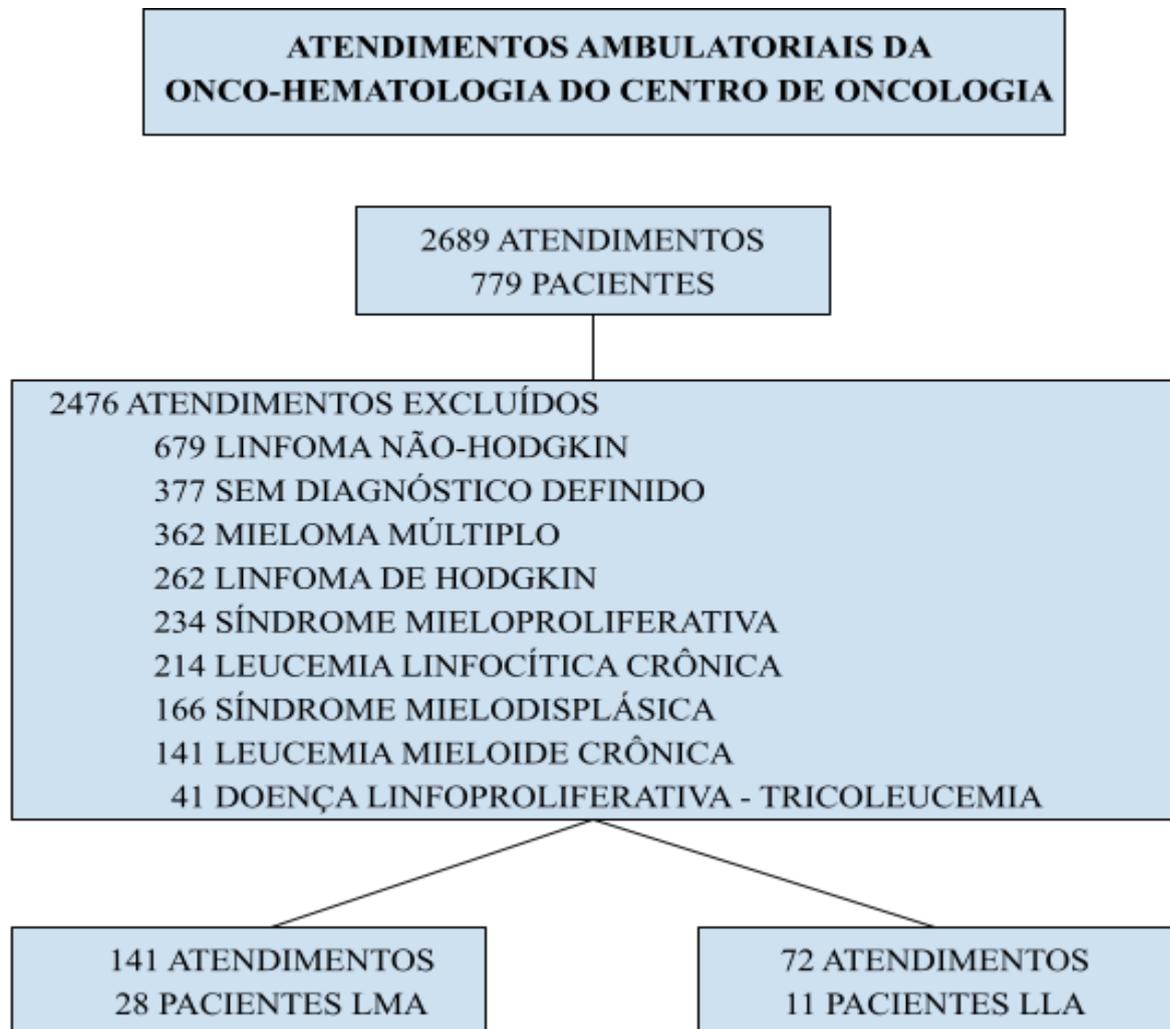


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos pacientes.

Os pacientes com critérios de inclusão no estudo foram, na sua maioria, do sexo masculino (64,1%), considerando ambas as patologias. Apesar da faixa etária extensa dentre as duas patologias estudadas, a idade mediana observada demonstrou que a LMA foi mais prevalente entre os pacientes de meia-idade, enquanto a LLA apresentou mediana mais jovem. A maioria dos pacientes de ambas as patologias, possuem o ensino fundamental incompleto como nível de escolaridade. Identificou-se que 92,3% de todos os pacientes do estudo não residem na cidade onde o centro de oncologia está localizado, ou seja, são procedentes de outros municípios. Foi observada também que,

na LMA, ocorreram quatro mudanças do esquema de tratamento pela progressão da doença, conforme observado na Tabela 1.

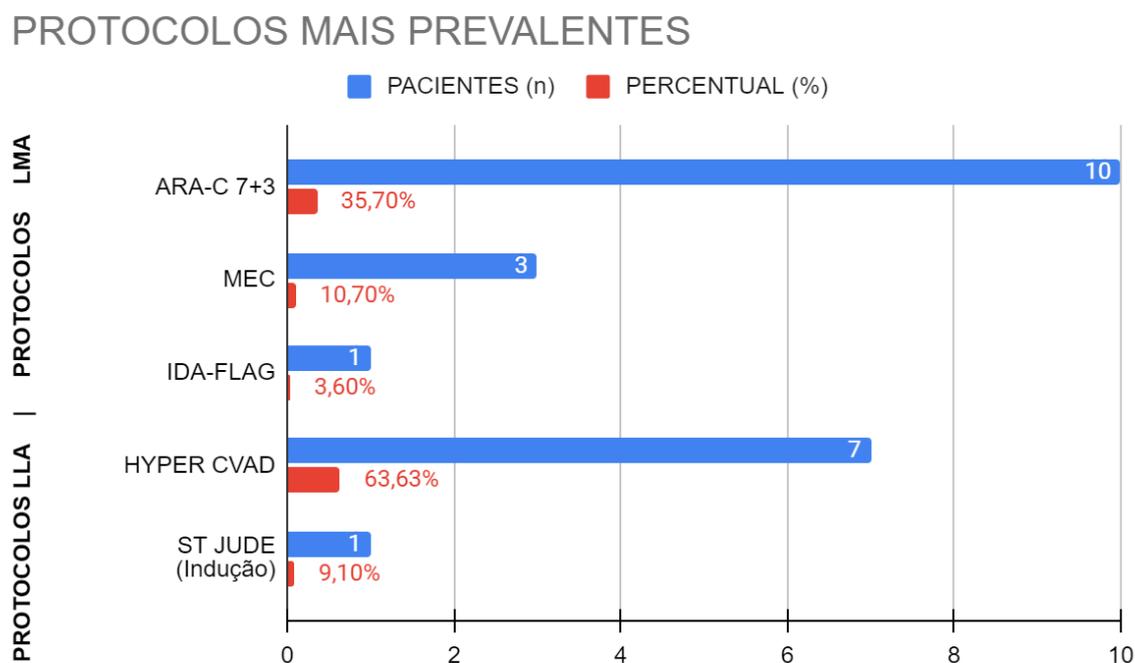
Na LLA, observou-se a taxa de mortalidade de 63,6% dos casos, enquanto a LMA chegou a marca de 50% dos mesmos (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil dos pacientes incluídos no estudo

VARIÁVEIS	LMA (n=28)	LLA (n=11)
FAIXA ETÁRIA (mediana)	26-84a (57a)	20-72a (29a)
SEXO	n (%)	n (%)
Masculino	18 (64,3)	7 (63,6)
Feminino	10 (35,7)	4 (36,4)
GRAU DE INSTRUÇÃO	n (%)	n (%)
Não alfabetizado	0	2 (18,2)
Fundamental incompleto	14 (50)	6 (54,5)
Fundamental completo	3 (10,7)	0
Médio incompleto	2 (7,1)	1 (9,1)
Médio completo	5 (17,9)	1 (9,1)
Técnico Incompleto	1 (3,6)	0
Superior incompleto	1 (3,6)	1 (9,1)
Não informado	2 (7,1)	0
MUDANÇA DE TRATAMENTO n (%)	4 (14,3)	1 (9,1)
MORTALIDADE n (%)	14 (50)	7 (63,6)

Após a análise dos dados, pode-se levantar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes atendidos naquela unidade e, a partir disso, determinar quais os protocolos terapêuticos mais utilizados. Considerando apenas os protocolos terapêuticos utilizados no tratamento da LMA, cujo número de agentes antineoplásicos eram igual ou maior que dois, prevaleceram os protocolos ARA-C 7+3, o MEC e o IDA-FLAG. Para o tratamento da LLA, os protocolos HYPER CVAD e ST JUDE foram os mais prescritos (Figura 2).

Figura 2. Protocolos de tratamento de leucemias agudas mais prevalentes



Os pacientes com LMA e que utilizaram os protocolos de tratamento ARA-C 7+3 e MEC fizeram apenas um ciclo de indução, totalizando sete dias de infusão em cada. Porém, dos pacientes que utilizaram ARA-C 7+3, apenas 30% deles fizeram dois ciclos de consolidação com citarabina. Os pacientes com LLA e que utilizaram HYPER CVAD, apenas um paciente finalizou os oito ciclos alternados (par/ímpar) de quimioterapia e iniciou a terapia de manutenção pelo período de 24 meses. Dois pacientes finalizaram o protocolo HYPER CVAD anterior ao período do estudo e receberam a terapia de manutenção.

Um paciente com LMA havia realizado um ciclo de indução do protocolo ARA-C 7+3 e três ciclos da consolidação com citarabina. Porém, houve recidiva da doença e foi realizado um ciclo do protocolo IDA-FLAG. Dois pacientes, também com LMA, fizeram um ciclo do protocolo MEC após terem realizado o protocolo ARA-C 7+3 num período menor que um ano, o que pode indicar que a doença tenha se reinstalado. Cinco pacientes que evoluíram a óbito estavam em tratamento ou utilizaram o protocolo ARA-C 7+3, sendo dois causados pelo agravo e recidiva da doença e três causados por neutropenia ou pancitopenia pós quimioterapia. Dois pacientes com LLA

que utilizaram o protocolo HYPER CVAD não concluíram os oito ciclos iniciais do protocolo, pois evoluíram a óbito durante os ciclos: um ainda no ciclo 1 e outro no ciclo 3. Um paciente que estava utilizando o protocolo HYPER CVAD não estava respondendo a esse esquema de tratamento e foi modificado para IDA-FLAG, geralmente recomendado na recidiva da LLA.

Os protocolos de tratamento contendo o medicamento antineoplásico IDARRUBICINA tem sido substituído pelo medicamento da mesma classe terapêutica DAUNORRUBICINA, por falta no mercado brasileiro.

Acerca da ordem infusional dos protocolos terapêuticos do estudo, os esquemas adotados pela instituição foram cadastrados e enumerados no sistema de gerenciamento hospitalar, incluíam o medicamento, a dose, a via de administração, os dias e o tempo de infusão.

Os medicamentos antineoplásicos são infundidos de acordo com a ordem que são apresentados na prescrição eletrônica, previamente cadastrada, conforme Tabela 2. Foi considerado a ordem infusional dos medicamentos mesmo aqueles que seriam infundidos em dias posteriores, de acordo com o protocolo terapêutico.

Tabela 2. Ordem infusional dos protocolos terapêuticos

PROTOCOLO	MEDICAMENTO	ORDEM INFUSIONAL (referência científica) <small>18,20-23</small>	ORDEM INFUSIONAL (instituição)
ARA-C 7+3	Idarrubicina ou daunorrubicina	1º	1º
	Citarabina	2º	2º
MEC	Etoposídeo	1º	1º
	Citarabina	2º	2º
	Mitoxantrona	3º	3º
IDA-FLAG	Idarrubicina ou daunorrubicina	1º	3º
	Fludarabina	2º	1º
	Citarabina	3º	2º
HYPER CVAD (Ciclo ímpar)	Mesna	1º	2º
	Ciclofosfamida	2º	1º
	Vincristina	3º	3º
	Doxorrubicina	4º	4º

	Metotrexato 2h	1°	1°
HYPER CVAD (Ciclo par)	Metotrexato 22h	2°	2°
	Citarabina	3°	4°
	Leucovorina	4°	3°
ST JUDE (Indução)	Vincristina	NA	1°
	Etoposídeo	NA	2°
	Citarabina	NA	3°

*NA: Não aplicável

Foi observado que a ordem numérica de infusão cadastrada no sistema da instituição estava incompleta e/ou duplicada. Ademais, foram identificadas divergências da ordem de infusão em alguns dos protocolos terapêuticos utilizados na instituição com relação às literaturas e protocolos internacionais.

DISCUSSÃO

Quando comparado a incidência das LMA (71,8%) e LLA (28,2%) no estudo, pode-se perceber o número elevado de diagnósticos de LMA e uma idade mediana estimada de 57 anos. É a leucemia mais comum em indivíduos adultos e possui uma incidência diretamente proporcional com o aumento da idade^{5,11}.

No Brasil, estima-se 11.540 novos casos de leucemias a cada ano no triênio 2023-2025. A maior incidência estima-se que seja em pacientes do sexo masculino, com 6.250 novos casos, enquanto em pacientes do sexo feminino sejam estimados 5.290 novos casos. Os mais acometidos serão os indivíduos do sexo masculino, correspondendo a 54,16% dos casos^{1,2}. Dados semelhantes foram encontrados no estudo, em que a maioria dos novos diagnósticos se referem a indivíduos do sexo masculino. Majoritariamente, os pacientes que fazem tratamento no centro de oncologia do estudo são procedentes de outras localidades, corroborando assim, a importância da unidade como referência em oncologia clínica na região onde está instalada¹⁹.

Apesar da LLA ter apresentado neste estudo, uma taxa de mortalidade acima dos 63% no estudo, a LMA ainda é a mais agressiva, por possuir características como a proliferação desordenada e a diferenciação incomum das células precursoras da medula óssea, bem como a incidência ser proporcional ao aumento da idade do indivíduo^{9,11}.

Sendo assim, torna-se plausível que, durante o estudo, quatro mudanças de protocolo terapêutico tenham sido registradas, na tentativa de reverter a progressão da doença, dado o agravamento do quadro dos pacientes.

Os protocolos de tratamento oncológico devem ser frequentemente atualizados e sempre baseados em evidências científicas, escritos de forma clara e inequívoca. Além disso, os protocolos devem conter o nome do protocolo, o estágio do tumor para o qual se destina, os medicamentos a serem utilizados, a via, a ordem de infusão e o tempo de administração de cada medicamento, os intervalos de tempo entre as infusões, os exames laboratoriais necessários para monitorar a toxicidade e o ajuste de dose para cada medicamento, caso seja necessário devido a efeitos adversos e/ou alterações nos resultados de exames laboratoriais. Tais informações são importantes e podem auxiliar na garantia de segurança do paciente desde a prescrição e o preparo, até a administração dos antineoplásicos²⁴.

Em dois dos protocolos terapêuticos deste estudo, contém dentre seus medicamentos, a antraciclina de ciclo celular específico, cloridrato de idarrubicina, que estaria descontinuado temporariamente no mercado brasileiro pela falta de insumo farmacêutico ativo²⁵. Apenas uma empresa seria detentora do registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) deste medicamento no Brasil²⁶. Como alternativa, foi substituída pela daunorrubicina, outra antraciclina que exerce a mesma interação com topoisomerase II, inibindo a síntese de DNA. Todavia, apesar da daunorrubicina não ser um antineoplásico ciclo-específico, esse fármaco exerce atividades citotóxicas na fase S do ciclo celular^{27,28}.

O esquema de tratamento de primeira linha para LMA (exceto para leucemia promielocítica aguda) é o protocolo ARA-C 7+3^{20,29}, de modo que foi o protocolo terapêutico mais utilizado para a patologia na instituição do estudo. Esse dado corrobora a informação de que eram indivíduos recém-diagnosticados, já que o tratamento deve ser iniciado o quanto antes após o diagnóstico, pois pode ocorrer a piora no prognóstico do paciente^{21,22}. Quanto à ordem infusional, os antineoplásicos idarrubicina ou daunorrubicina, que podem ser utilizados nesse protocolo, são vesicantes e devem ser administrados antes da citarabina, uma vez que a exposição do endotélio vascular a esses medicamentos pode diminuir a integridade vascular, propiciando a ocorrência de

extravasamento^{18,30}. Sendo assim, posteriormente seria administrado a citarabina. Logo, a ordem infusional do protocolo ARA-C 7+3 sugerida seria: 1º) Idarrubicina/Daunorrubicina; 2º) Citarabina.

O esquema de tratamento MEC é destacado como uma terceira linha de tratamento para a LMA e foi o segundo protocolo terapêutico mais utilizado para a patologia durante o estudo. Para a ordem de infusão, inicia-se com o etoposídeo, seguido imediatamente pela citarabina e três horas após esta, iniciar a mitoxantrona^{20,22}. O etoposídeo e a citarabina são medicamentos de ciclo celular específico, que atuam diretamente numa fase do ciclo celular: etoposídeo na fase S terminal e G2 inicial e a citarabina na fase S. Já a mitoxantrona, apesar de ser vesicante, é ciclo celular não-específico, que age independente da fase do ciclo celular, em mais de uma ou em todas as fases^{28,31,32}. A infusão inicial do etoposídeo pode promover maior efeito dos medicamentos de ciclo celular não-específicos, pela paralisação das células neoplásicas em fases da divisão celular, seguido da citarabina, também ciclo celular específico e posteriormente, a mitoxantrona. Recomenda-se um período de três horas do término da infusão da citarabina para a administração da mitoxantrona, visando diminuir os efeitos colaterais do tratamento¹⁸. Portanto, a ordem infusional do protocolo MEC sugerida seria: 1º) Etoposídeo; 2º) Citarabina; 3º) Mitoxantrona.

O protocolo denominado como IDA-FLAG é considerado o tratamento de segunda linha para os pacientes com LMA (recidivante ou refratária)²². Esse protocolo também é indicado como tratamento da recidiva precoce da LLA (menos de dois anos da remissão) ou indicado para pacientes não responsivos do protocolo HYPER CVAD, após quatro ciclos^{21,33}. No que se refere à ordem infusional do protocolo IDA-FLAG, houve uma discordância entre as literaturas pesquisadas acerca da ordem de administração da idarrubicina. Enquanto, uns defendem a administração da idarrubicina, ou na sua substituta, daunorrubicina, no final do protocolo²³, outros defendem a sua administração como primeiro medicamento a ser infundido^{18,21,22}. Iniciar o esquema com a infusão da idarrubicina pareceu ser a ordem mais plausível, por se tratar de um antineoplásico vesicante e ciclo celular específico, minimizando assim, a ocorrência de extravasamento no leito vascular³⁰. Quanto aos outros medicamentos do protocolo terapêutico, houve um consenso acerca da ordem infusional. Posterior a idarrubicina, deve ser infundido a fludarabina, outro medicamento de ciclo celular específico, e

somente após deste, a administração da citarabina²⁸. Entre a fludarabina e a citarabina ocorre uma importante interação medicamentosa na qual a fludarabina pode aumentar a citotoxicidade causada pela citarabina, potencializando assim sua ação perante as células leucêmicas. Todavia, essa interação deve ser feita de forma controlada. Sendo assim, sugere-se que a administração da citarabina seja realizada após quatro horas do início da fludarabina^{18,22,23}. Em suma, a ordem infusional do protocolo IDA-FLAG sugerida seria: 1º) Idarrubicina; 2º) Fludarabina; 3º) Citarabina.

Nos protocolos terapêuticos que são utilizados no tratamento da LLA com cromossomo Philadelphia negativo (Ph-), destacou-se o protocolo HYPER CVAD. Considerado a segunda linha de tratamento para essa patologia²⁰, seu esquema se divide em dois ciclos ou blocos: ímpar e par, alternando entre si até concluir oito ciclos de 21 dias cada^{22,34}. No que concerne ao ciclo/bloco ímpar, quanto a sua ordem infusional, respeitando os dias de cada medicamento, algumas literaturas sugerem iniciar o protocolo com a mesna, um agente protetor na prevenção da toxicidade urotelial causada pela terapia com oxazafosforinas, como a ciclofosfamida e a ifosfamida³⁵. Recomenda-se, para este protocolo, que a infusão da mesna seja iniciada uma hora antes de iniciar a ciclofosfamida, um antineoplásico de ciclo celular não-específico^{21,22}. Posteriormente, a partir do D4, administra-se a vincristina, um medicamento vesicante e de ciclo celular específico, em bolus, e em seguida, inicia-se a infusão da doxorubicina, outro medicamento vesicante, porém, de ciclo celular não-específico²⁸. Assim, a ordem infusional do protocolo HYPER CVAD Ciclo/bloco ímpar sugerida seria: 1º) Mesna; 2º) Ciclofosfamida; 3º) Vincristina; 4º) Doxorubicina. Em relação ao ciclo/bloco par, inicia-se a infusão com a menor dose de metotrexato em duas horas e, imediatamente após, inicia-se a dose maior infundindo em 22 horas^{21,22}. Passadas 24 horas do término do metotrexato, inicia-se a citarabina de altas doses por duas horas a cada 12 horas e posterior a ela, a infusão do folinato de cálcio^{20,21,23}. Uma das referências trouxe um período para administrar o folinato de cálcio dezoito horas após o término do metotrexato²². A instituição do estudo utiliza o período de 24 horas, conforme as referências nacionais. A fim de minimizar a toxicidade do metotrexato, um antagonista do ácido fólico, é administrado após 24 horas do início do metotrexato, o folinato de cálcio, atuando como resgate³⁶. Acerca da dose do folinato de cálcio, houveram

divergências entre as literaturas. Algumas fontes traziam uma dose fixa a ser administrada a cada seis horas, conforme o protocolo: 25mg²³; 50mg²⁰. Em outras, variaram a dose pela superfície corporal: 15mg/m²²²; 25mg/m²²¹. A instituição do estudo baseou-se nas informações do fabricante para integrar ao seu protocolo institucional, no qual define uma dose fixa de 15mg, podendo ser reajustada conforme resultados do nível sérico de metotrexato e creatinina, coletados ao menos uma vez ao dia³⁶. Desse modo, a ordem infusional do protocolo HYPER CVAD Ciclo/bloco par sugerida seria: 1º) Metotrexato 200mg/m² por duas horas; 2º) Metotrexato 800mg/m² por 22 horas; 3º) Citarabina; 4º) Folinato de cálcio.

Acerca do protocolo terapêutico denominado ST JUDE no tratamento da LLA, não foram encontrados dados atuais suficientes para compor este estudo. Foram encontradas algumas menções ao nome do protocolo, porém os medicamentos utilizados não correspondem ao registro no sistema de gerenciamento hospitalar da instituição do estudo³⁴. Foi encontrado um estudo científico datado de 2004 com o nome do referido protocolo, porém aplicado em pacientes com idade média de 12 anos, administração do etoposídeo via oral em baixas doses e a ausência de um dos medicamentos listados³⁷. Por se tratar de um único paciente, na terceira recidiva da LLA, realizado apenas uma infusão, pois veio a óbito pela gravidade da doença, pode-se sugerir que tratou-se de um esquema terapêutico modificado. Nesse caso, pode-se sugerir uma ordem infusional com base na farmacodinâmica dos medicamentos: 1º) Vincristina; 2º) Etoposídeo; 3º) Citarabina. Tal ordem infusional condiz com o cadastro do protocolo no sistema de gerenciamento hospitalar, sendo indicativo que fora infundido nessa ordem.

A falta de evidências acerca da ordem em que os antineoplásicos devem ser infundidos não impossibilita a tomada de decisões dos profissionais envolvidos, enfermeiros e farmacêuticos, monitorar as ocorrências de possíveis eventos adversos e discutir a melhor conduta visando a segurança do paciente. Nessa situação, o que deve ser discutido é qual a melhor evidência disponível^{18,30}.

Por fim, vale ressaltar que o farmacêutico não se limita apenas a manipulação de antineoplásicos, mas também a análise farmacêutica das prescrições, a assistência farmacêutica, a investigação, notificação e prevenção dos efeitos adversos, o estudo da

ordem infusional e a orientação à equipe de enfermagem, a orientação e a intervenção farmacêutica para melhoria da qualidade de vida do paciente, bem como o acompanhamento do seu quadro clínico³⁸.

CONCLUSÃO

Com o presente estudo foi possível avaliar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes da instituição do estudo, além de avaliar a ordem infusional dos protocolos mais utilizados no tratamento de LMA e LLA. Sendo assim, pode-se averiguar que três dos cinco protocolos terapêuticos discutidos estavam em concordância com as referências científicas. Referente aos dois protocolos terapêuticos com discordâncias, será possível sugerir uma nova avaliação acerca da ordem de infusão e adequá-las de acordo com a literatura.

Dada a importância da ordem infusional na administração dos medicamentos antineoplásicos, ainda são poucas as produções que abordam tal assunto. A ausência de protocolos de ordem de infusão de modo consolidado pode levar a intensificação dos efeitos colaterais da terapia antineoplásica, risco de extravasamento e de toxicidade, aumento do tempo ou necessidade de internação, dentre outros.

Sendo assim, ainda são necessários mais estudos acerca do discutido a fim de padronizar a ordem de infusão de antineoplásicos, de acordo com as especificidades de cada medicamento e as diretrizes terapêuticas do câncer.

CONTRIBUIÇÕES

Muller Maciel de Almeida Porto contribuiu substancialmente na concepção e no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica. Alice Bertotto Poersch e Juliana de Oliveira Ximenes contribuíram substancialmente na revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022 [acesso 16 ago 2023]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
2. Santos MD, Lima FC, Martins LF, Oliveira JF, Almeida LM, Cancela MD. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Rev Bras Cancerol [Internet]. 6 fev 2023 [citado 14 dez 2023];69(1). DOI: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2023v69n1.3700>
3. Instituto Nacional do Câncer. Leucemia [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022 [acesso 16 ago 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia>
4. Puggina DAB. Um panorama geral sobre as leucemias. Rev AC&T Científica [Internet]. 2020. [acesso 03 nov 2023]. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/72.pdf
5. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Manual LMA: Tudo sobre a leucemia mieloide aguda. [Internet]. 2023. [acesso 08 nov 2023]. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/wp-content/uploads/2023/06/Manual-de-LMA-web.pdf>
6. Cavalcante MS, Santana Rosa IS, Torres F. Leucemia linfóide aguda e seus principais conceitos. Rev Cient FAEMA. 2017;8(2):151.DOI: <https://doi.org/10.31072/rcf.v8i2.578>
7. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Manual LLA: Tudo sobre a leucemia linfóide aguda. [Internet]. 2023. [acesso 17 nov 2023]. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/wp-content/uploads/2023/06/Manual-de-LLA-web.pdf>
8. Cimolin LC, Ronsoni NF, João PJM. Leucemias. In Guia prático de hematologia: Liga Acadêmica de Hematologia da Região Carbonífera. Criciúma: Unesc. 2021; p. 66-85. Disponível em: <https://doi.org/10.18616/hema06>

9. Abreu GM, Sousa SC, Gomes EV. Leucemia Linfoide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa / Lymphoid and Myeloid Leukemia: A brief narrative review. *Brazilian Journal of Development*. 2021; 7(8), 80666–80681. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n8-333>
10. Silva Junior WF. Leucemia linfoblástica aguda do adulto: resultados da otimização da avaliação genética e dos protocolos terapêuticos [tese]. São Paulo: USP, Faculdade de Medicina; 2022. [citado 17 nov. 2023]. DOI: <https://doi.org/10.11606/T.5.2022.tde-20072022-131339>
11. Oliveira CC, Castro CQ, Hörner R. Perfil epidemiológico de pacientes com leucemia mieloide aguda: Uma revisão integrativa. *Rev Saúde (Santa Maria)* [Internet]. 2021;47(1). DOI: <https://doi.org/10.5902/2236583464519>
12. Matias, NMA. Leucemia Linfoblástica Aguda: Fisiopatologia, Diagnóstico e Abordagens Terapêuticas. [Dissertação]. Lisboa: Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia; 2019. [citado 14 out 2023]. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/43361>
13. Gouveia MCP, Nassar PRB, Moraes EB, Christovam BP. Segurança do paciente na administração de quimioterapia antineoplásica e gestão dos riscos: protocolo de revisão de escopo [Internet]. *Research, Society and Development*. 2022 [citado 12 out 2023]; 11(15): e479111537362. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i15.37362>
14. Instituto de Câncer. O que são protocolos de tratamento oncológicos e como eles são estabelecidos [Internet]. Brasília: ICB; 2019. [acesso 19 nov 2023]. Disponível em: <https://institutodecancer.com.br/o-que-sao-protocolos-de-tratamento-oncologico-s-e-como-eles-sao-estabelecidos/>
15. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 640, de 27 de abril de 2017. Dá nova redação ao artigo 1º da Resolução/CFF nº 623/16, estabelecendo titulação mínima para a atuação do farmacêutico em oncologia. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2017 abril 27; n. 86, Seção I: 121.
16. Conselho Federal de Enfermagem. Resolução nº 569, de 23 de fevereiro de 2018. Aprova o Regulamento Técnico da Atuação dos Profissionais de Enfermagem em Quimioterapia Antineoplásica [Internet]. Brasília, 2018 fevereiro 23; [acesso 18 dez 2023]. Disponível em: <https://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-0569-2018/>
17. Santos MAP. Condutas da equipe de enfermagem sobre extravasamento de agentes antineoplásicos: revisão integrativa. [Monografia]. Salvador: Universidade Católica de Salvador, Faculdade de Enfermagem; 2019. [citado 18 dez 2023]. Disponível em: <http://ri.ucsal.br:8080/jspui/handle/prefix/943>

18. Rodrigues R, Giroto E. Ordem de Infusão de Medicamentos Antineoplásicos. 2ed. São Paulo: Atheneu; 2021.
19. Rio Grande do Sul. Rede de atenção às pessoas com doenças crônicas não transmissíveis no Rio Grande do Sul: Plano de ação estadual de oncologia. 4ed. Porto Alegre: Secretaria da Saúde; 2020. [citado 17 jun 2023]. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202012/30165925-plano-oncologia.pdf>
20. Lessa BQB, Curty CC, Cruz GS, Nogueira JB, Santos LM, Teles MI, et al. Protocolo estadual de quimioterapia antineoplásica: hematologia 2. Aracaju: FUNESA, Diretoria de Atenção Integral a Saúde; 2016. [citado 10 dez 2023]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1118008>
21. Exército Brasileiro (BR). Hospital Central do Exército. Protocolos de Oncologia do Serviço de Saúde do Exército Brasileiro [Internet]. Rio de Janeiro: Exército Brasileiro; 2018. [citado 10 dez 2023]. Disponível em: <https://bdex.eb.mil.br/jspui/handle/123456789/10200>
22. Cancer Institute NSW: eviQ [Internet]. New South Wales; c2023 [acesso 09 nov 2023]. Disponível em: <https://www.eviq.org.au/>
23. Hospital Erasto Gaertner. Manual farmaco onco: Protocolos antineoplásicos [Internet]. 2023. Curitiba: Hospital Erasto Gaertner. [acesso 03 dez 2023]. Disponível em: <https://guiafarmaco.erastogaertner.com.br/antineoplasticos/protocolos>
24. Silva LS, Fenzke MN, Brotto BRPP, Fônsaca CRP, Miranda FMD, Wolff LDG. Boas práticas na infusão de quimioterápico antineoplásico e a liderança do enfermeiro: revisão integrativa. Revista Recien. 2022. [citado 18 jan 2024]; 12(37):485-98. DOI: 10.24276/rrecien2022.12.37.485-498
25. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Descontinuação de medicamentos [Internet]. Brasília: ANVISA; c2024. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/mercado/descontinuacao-de-medicamentos>
26. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas: Medicamentos [Internet]. Brasília: ANVISA; c2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351720574201703/?substancia=2793>
27. Evoclass: cloridrato de daunorrubicina. Guarulhos: Farmarin Indústria e Comércio Ltda; 2020. MS 1.1688.0025. Bula de medicamento. Farm. Resp.: Victor Luiz Kari Quental. Disponível em: <https://farmarin.com.br/wp-content/uploads/2022/04/Evoclass-Profissional.pdf>

28. Gato MIR, Oliveira AC, Molina AP, Goto S. Manual de oncologia clínica do Brasil: Agentes oncológicos. 12^a ed. São Paulo: Dendrix; 2023.
29. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 834, de 05 de setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. [acesso 17 jun 2023]. Disponível em:
<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2014/leucemia-mieloide-aguda-do-adulto-diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas.pdf/view>
30. Mendonça AB, Pereira ER, Magnago C, Barreto BMF, Goes TRP, Silva RMCRA. Sequenciamento de infusão de antineoplásicos: contribuições para a prática de enfermagem oncológica baseada em evidência. Rev. Eletr. Enferm. [Internet]. 2018 [citado 15 jan 2024]; 20: v20a51. DOI:
<https://doi.org/10.5216/ree.v20.52232>
31. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 13. ed. Porto Alegre: Artmed; 2018.
32. Nogueira TA. Avaliação de prescrições na oncologia: a importância do profissional farmacêutico nas prescrições médicas em uma clínica de oncologia na cidade de Uberaba. [Monografia]. Uberaba: Universidade de Uberaba; 2021. [citado 18 dez 2023]. Disponível em:
<https://repositorio.uniube.br/handle/123456789/1696>
33. Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco. Protocolos de tratamento de doenças hematológicas: leucemia mieloide aguda exceto LMA-M3 [Internet]. Recife: HEMOPE; 2015. [citado 14 nov 2023]. Disponível em: <https://www.hemope.pe.gov.br/pdf/protocolo-leucemia-mieloide-aguda.pdf>
34. Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco. Protocolos de tratamento de doenças hematológicas: leucemia linfóide aguda [Internet]. Recife: HEMOPE; 2015. [citado 14 nov 2023]. Disponível em:
<https://www.hemope.pe.gov.br/pdf/protocolo-leucemia-linf-ide-aguda.pdf>
35. Mesna: solução injetável. São Paulo: Eurofarma Laboratórios S.A.; 2021. MS: 1.0043.0800. Bula de medicamento. Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi. Disponível em:
<https://eurofarma.com.br/produtos/bulas/healthcare/pt/bula-mesna.pdf>
36. Folinato de cálcio: solução injetável. São Paulo: Eurofarma Laboratórios S.A.; 2015. MS: 1.0043.1031. Bula de medicamento. Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró. Disponível em:
https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Bula_Folinato-Ca%C3%8C%C2%81lcio_Profissional.pdf
37. Hijiya N, Gajjar A, Zhang Z, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. Low-dose oral etoposide-based induction regimen for children with acute

lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse. *Leukemia*. 2004;18(10):1581-6. DOI: 10.1038/sj.leu.2403467.

38. Müller JJ. Atuação do farmacêutico clínico e redução dos erros relacionados com medicamentos durante o tratamento de doentes oncológicos no Instituto Português de Oncologia do Porto. [Dissertação]. Porto: Universidade do Porto; 2021. [citado 18 dez 2023]. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/138932/2/523640.pdf>