

Perfil das notificações de reações adversas a medicamentos antineoplásicos encaminhadas ao programa de farmacovigilância de um hospital universitário em Porto Alegre

Antineoplastic adverse drug reactions spontaneous notifications profile sent to the Pharmacovigilance Program of a university hospital in Porto Alegre

Tatiana von Diemen¹ , Vanessa Cristiane Soares Algayer² , Carlos Alberto Yasin Wayhs^{2,3*} 

¹Programa de Farmacovigilância, Seção de Farmácia Clínica, Serviço de Farmácia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS, Brasil

²Escola de Ciências da Saúde e da Vida, Especialização em Oncologia Farmacêutica: Manipulação e Clínica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS, Brasil

³Central de Misturas Intravenosas, Serviço de Farmácia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS, Brasil

*Autor correspondente/Corresponding author: manowayhs@yahoo.com.br

Recebido/Received: 30-06-2023; Revisto/Revised: 26-10-2023; Aceite/Accepted: 31-10-2023

Resumo

Introdução: A Farmacovigilância compreende as atividades referentes à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos, ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos. É um componente essencial dos sistemas de saúde, contribuindo na avaliação e no monitoramento da segurança do uso de medicamentos. Dentre as atividades relevantes da Farmacovigilância, destacam-se as notificações de reações adversas a medicamentos (RAM). Por apresentarem índice terapêutico estreito, os medicamentos antineoplásicos possuem alto potencial para ocorrência de eventos adversos. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi quantificar globalmente o perfil das notificações espontâneas de RAM antineoplásicos encaminhadas ao Programa de Farmacovigilância de um hospital universitário em Porto Alegre. **Material e Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, de caráter descritivo e retrospectivo, no período dos anos de 2020 e 2021. Este trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição. **Resultados:** O Programa de Farmacovigilância do hospital recebeu espontaneamente 119 e 105 notificações de RAM nos anos de 2020 e 2021, respectivamente, sendo que 71 (60%) e 49 (47%), respectivamente, foram relacionadas a terapia antineoplásica. Foram identificados 14 diferentes medicamentos antineoplásicos envolvidos nas notificações de 2020 e, 11, nas de 2021, com destaque para a Oxaliplatina e o Paclitaxel. **Conclusões:** Este trabalho evidenciou a importância da atuação do Programa Farmacovigilância na área de quimioterapia antineoplásica, agregando segurança no uso de medicamentos no ambiente hospitalar.

Palavras-chave: Farmacovigilância, antineoplásicos, reações adversas a medicamentos.

Abstract

Introduction: Pharmacovigilance encompasses a range of crucial activities aimed at detecting, evaluating, comprehending and preventing adverse events, or any other drug-related problems. It is an essential component of health systems, contributing to the evaluation and monitoring of the safety of medication use. Among the relevant activities of Pharmacovigilance, the notifications of adverse drug reactions (ADR) stand out. Due to their narrow therapeutic index, antineoplastic drugs have a high potential for the occurrence of adverse events. **Objective:** The aim of this study was to globally quantify the antineoplastic ADR spontaneous notifications profile sent to the Pharmacovigilance Program of a university hospital in Porto Alegre. **Material and Methods:** This is a cross-sectional, descriptive and retrospective study, carried out between 2020 and 2021. This study was approved by the Research Ethics Committee of the aforementioned institution. **Results:** The hospital's Pharmacovigilance Program spontaneously received 119 and 105 ADR notifications in the years 2020 and 2021, respectively, of which 71 (60%) and 49 (47%), respectively, were related to antineoplastic therapy. A total of 14 different antineoplastic drugs involved in the 2020 and 11 in the 2021 notifications were identified, with emphasis on Oxaliplatin and Paclitaxel. **Conclusions:** This work highlighted the importance of the Pharmacovigilance Program around antineoplastic chemotherapy, adding safety to the use of drugs in the hospital environment.

Keywords: Pharmacovigilance, antineoplastics, adverse drug reactions.

1. INTRODUÇÃO

A Câncer é o nome geral dado a um conjunto de mais de 100 doenças, que têm em comum o crescimento desordenado de células as quais tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos. Segundo estimativa recente do Instituto Nacional de Câncer (Inca), existe a perspectiva de 704.080 novos casos para o ano de 2023 (Inca, 2023). Globalmente, as projeções indicam que esta patologia pode se tornar ainda mais preocupante, com uma previsão de 30 milhões de novos casos até o ano de 2040, principalmente em países de baixa e média renda (Fitzmaurice *et al.*, 2018; Organização Pan-Americana da Saúde, 2023).

O tratamento do câncer é amplamente realizado por meio da quimioterapia antineoplásica, que pode assumir diferentes formas - curativa, adjuvante, neoadjuvante ou paliativa (Bonassa *et al.*, 2012). Devido ao seu estreito índice terapêutico, esses medicamentos são considerados de alta vigilância (MAV) e têm alto potencial para causar eventos adversos. Tanto a resposta terapêutica quanto a toxicidade estão diretamente relacionadas à concentração plasmática do fármaco e sua concentração no organismo e, portanto, esses medicamentos são considerados potencialmente perigosos, exigindo vigilância constante em todas as etapas de sua utilização (ISMP Brasil, 2014).

As reações adversas a medicamentos (RAM) são definidas pela Organização Mundial da Saúde como toda e qualquer reação prejudicial ou indesejável, não intencional, que ocorre após a administração de um medicamento em doses habituais para prevenção, diagnóstico, tratamento ou modificação de uma função biológica (Paho, 2011). Elas são classificadas em imediatas e tardias, e estão diretamente ligadas ao aumento da comorbidade, representando um desafio em saúde pública (Riul *et al.*, 1999). Nos tratamentos com antineoplásicos, o potencial desencadeador de RAM é elevado, uma vez que a resposta imunológica produzida por esses medicamentos pode ser exacerbada, levando a complicações importantes que requerem compreensão, notificação e acompanhamento da reação (ISMP Brasil, 2014).

Por essa razão, é crucial o monitoramento das reações adversas durante o tratamento, visando minimizar sua incidência e garantir a eficácia da terapia. A identificação do padrão de reação relacionado à droga administrada e sua possível toxicidade dose-limitante é de extrema importância, uma vez que é necessário estabelecer possíveis relações entre as manifestações específicas da neoplasia e as RAM observadas (Criado *et al.*, 2010). Essas ações estão contempladas pela Farmacovigilância, que compreende as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos (Paho, 2011).

Dentre as atividades relevantes da Farmacovigilância, destacam-se as notificações de RAM. Tendo em vista a aplicação das Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, 2020), o presente trabalho teve como objetivo quantificar globalmente o perfil das notificações de RAM antineoplásicos relatadas de forma espontânea encaminhadas ao Programa de Farmacovigilância de um hospital universitário em Porto Alegre.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, de caráter descritivo e

1. INTRODUCTION

Cancer is the general name given to a group of more than 100 diseases, which have in common the disordered growth of cells which tend to invade neighboring tissues and organs. According to a recent estimate from the National Cancer Institute (Inca), there is a prospect of 704,080 new cases by 2023 (Inca, 2023). Globally, projections indicate that this pathology could become even more worrying, with a forecast of 30 million new cases by the year 2040, mainly in low- and middle-income countries. (Fitzmaurice *et al.*, 2018; Organização Pan-Americana da Saúde, 2023).

Cancer treatment is largely carried out through antineoplastic chemotherapy, which can take different forms - curative, adjuvant, neoadjuvant or palliative (Bonassa *et al.*, 2012). Due to its narrow therapeutic index, these medications are considered high-alert medication (HAM) and have a high potential to cause adverse events. Both therapeutic response and toxicity are directly related to the drug plasma concentration and its body concentration and, therefore, these medications are considered potentially dangerous, requiring constant surveillance at all stages of their use (ISMP Brasil, 2014).

Adverse drug reactions (ADR) as defined by the World Health Organization encompass any unintended harmful or undesirable response occurring subsequent to the administration of medication within its usual dosage for the purposes of, prevention, diagnosis, treatment, or modification of a biological function (Paho, 2011). They are classified as immediate and late, and are directly linked to the increase in comorbidity, representing a public health challenge (Riul *et al.*, 1999). In antineoplastic's treatments the potential for triggering ADR is high, since the immunological response produced by these medications can be exacerbated, leading to important complications that require understanding, reporting and monitoring the reaction (ISMP Brasil, 2014).

For this reason, it is crucial to monitor adverse reactions during treatment, aiming to minimize their incidence and ensure the effectiveness of the therapy. The reaction pattern identification related to the administered drug and its possible dose-limiting toxicity is extremely important, since it is necessary to establish possible relationships between the specific manifestations of the neoplasia and the ADR observed (Criado *et al.*, 2010). These actions are covered by Pharmacovigilance, which comprises activities related to the detection, evaluation, understanding and prevention of adverse events or any other problems drugs related (Paho, 2011).

Among the relevant Pharmacovigilance activities, ADR notifications stand out as particularly significant. In view of the application of the Guidelines for Risk Management in Pharmacovigilance established by the National Health Surveillance Agency (Anvisa, 2020), the present work aimed to globally quantify the antineoplastic ADR spontaneous notifications profile sent to the Pharmacovigilance Program of a university hospital in Porto Alegre.

2. MATERIALS AND METHODS

This is a cross-sectional, descriptive and retrospective

retrospectivo, realizado através do levantamento das notificações espontâneas, oriundas de pacientes atendidos na internação e ambulatorio, sem qualquer tipo de restrição, tanto na seleção quanto na exposição, encaminhadas ao Programa de Farmacovigilância da seção de Farmácia Clínica, do Serviço de Farmácia de um hospital universitário em Porto Alegre. De posse do total dessas notificações, foram analisadas aquelas que envolviam suspeita de RAM antineoplásicos.

As notificações voluntárias e anônimas de suspeitas de RAM podem ser realizadas eletronicamente pelos profissionais assistenciais, no sistema Gestão Estratégica Operacional (GEO) através do *software* de ocorrências (*Strategic Adviser-SA*, módulo *Occurrence manager-OM*), disponível na Intranet do referido hospital. Neste mesmo sistema é possível a identificação do notificador. Vale ressaltar que outras formas de notificação também são aceitas pela instituição como e-mail, telefonema ou relato verbal. Além disso, a Ouvidoria do hospital em questão também pode encaminhar situações recebidas.

Estas notificações de suspeitas de RAM são recebidas pela Gerência de Risco que, em conjunto com o Programa de Farmacovigilância, faz o gerenciamento e análise da notificação, inclusive notificando para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, caso necessário. Esta instituição de saúde é considerada de alta complexidade e é certificada pela Acreditação Internacional da *Joint Commission International* (JCI). Possui aproximadamente 850 leitos de internação.

Os dados referentes ao período dos anos de 2020 e 2021 foram coletados através do banco de dados do referido Programa de Farmacovigilância utilizando o programa Microsoft Office Excel 2013°. Este trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição sob o número 2019-0408.

3. RESULTADOS

O Programa de Farmacovigilância recebeu 119 notificações espontâneas envolvendo suspeita de RAM ao longo do ano de 2020. Destas, aproximadamente 60% (n=71) foram relacionadas a terapia antineoplásica, totalizando 14 diferentes antineoplásicos envolvidos, conforme pode ser evidenciado na Tabela 1. A Oxaliplatina e o Paclitaxel foram responsáveis, cada um, por cerca de 29% das ocorrências de RAM antineoplásicos, seguidos pelo Docetaxel (16%), Rituximabe e Etoposido (4% cada); Carboplatina, Cetuximabe, Ciclofosfamida e Trastuzumabe (aproximadamente 3% cada). Além disso, houve ocorrência para Gencitabina, Doxorubicina, Irinotecano, Pemetrexede e Tretinoína, correspondendo a 1,37% cada um, das notificações de RAM antineoplásicos (Fig. 1). É importante ressaltar que aproximadamente 90% destas notificações registradas foram provenientes de pacientes atendidos em regime ambulatorial. Esse dado destaca a relevância do monitoramento e notificação de eventos adversos em ambientes de cuidados ambulatoriais, enfatizando a necessidade de uma abordagem abrangente para garantir a segurança e qualidade dos cuidados prestados a essa população específica.

Já no ano de 2021, o Programa de Farmacovigilância recebeu 105 notificações espontâneas envolvendo RAM antineoplásicos, sendo que aproximadamente 47% (n= 49) foram relacionadas a terapia antineoplásica (Tabela 2), totalizando 11 diferentes antineoplásicos envolvidos. A Oxaliplatina foi responsável por

study, carried out by surveying spontaneous notifications, originating from patients treated in inpatient and outpatient settings, without any type of restriction, both in selection and exposure, sent to the Clinical Pharmacy Pharmacovigilance Program section, of the university hospital in Porto Alegre Pharmacy Service. With all these notifications in hand, those involving suspected ADR to antineoplastics were analyzed.

Voluntary and anonymous notifications of suspected ADR can be made electronically by healthcare professionals, in the Strategic Operational Management (GEO) system through the occurrence software (*Strategic Adviser-SA*, Occurrence manager-OM module), available on the intranet of the hospital. In this same system it is possible to identify the notifier. It is worth noting that other forms of notification are also accepted by the institution, such as email, phone call or verbal report. In addition, the hospital's ombudsman can also forward situations received.

The suspected ADR notifications are received by the Risk Management section, which collaborates with the Pharmacovigilance Program in the management and analysis of the notifications, including notifying the National Health Surveillance System, if necessary. This healthcare institution is considered highly complex and is certified by Joint Commission International (JCI) Accreditation. It operates with around 850 hospitalization beds.

Data for the period 2020 and 2021 were collected through the database of the Pharmacovigilance Program using the Microsoft Office Excel 2013° program. This work was approved by the Research Ethics Committee of that institution under number 2019-0408.

3. RESULTS

The Pharmacovigilance Program received 119 spontaneous reports involving suspected ADR throughout 2020. Around 60% of these reports, totaling 71 cases, were associated with antineoplastic therapy, totaling 14 different antineoplastics involved, as can be seen in Table 1. Oxaliplatin and Paclitaxel were each responsible for around 29% of antineoplastic ADR, followed by Docetaxel (16%), Rituximab and Etoposide (4% each); Carboplatin, Cetuximab, Cyclophosphamide and Trastuzumab (approximately 3% each). In addition, there was an occurrence for Gemcitabine, Doxorubicin, Irinotecan, Pemetrexed and Tretinoin, corresponding to 1.37% each, of antineoplastic ADR reports (Fig. 1). It is important to highlight that approximately 90% of these registered notifications came from patients treated on an outpatient basis. This data highlights the relevance of monitoring and reporting adverse events in ambulatory care environments, emphasizing the need for a comprehensive approach to ensure the safety and quality of care provided to this specific population.

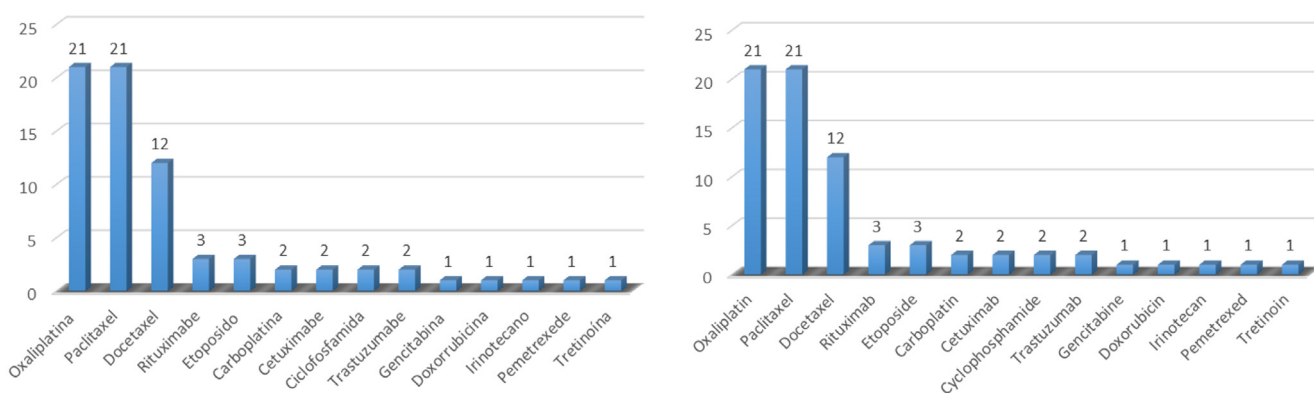
In 2021, the Pharmacovigilance Program received 105 spontaneous notifications involving antineoplastic ADR, of which approximately 47% (n= 49) were related to antineoplastic therapy (Table 2), totaling 11 different antineoplastics involved. Oxaliplatin was responsible for approximately 37% of antineoplastic ADR, followed by Paclitaxel (31%), Carboplatin (8%), Docetaxel (6%) and

aproximadamente 37% das ocorrências de RAM antineoplásicos, seguido pelo Paclitaxel (31%), Carboplatina (8%), Docetaxel (6%) e Pertuzumabe (4%). Além disso, o Folinato de Cálcio, que apesar de não ser considerado um antineoplásico, mas faz parte de alguns protocolos de quimioterapia antineoplásica, abrangeu 4% das referidas notificações. Ainda, houve ocorrência para Daratumumabe, Gencitabina, Hidroxiuréia, Pegaspargase e Rituximabe, correspondendo a 2%, cada uma, das notificações de RAM antineoplásicos (Fig. 2).

Pertuzumab (4%). Furthermore, Calcium Folate, which despite not being considered an antineoplastic, but is part of some antineoplastic chemotherapy protocols, covered 4% of the notifications. Furthermore, there was an occurrence for Daratumumab, Gemcitabine, Hydroxyurea, Pegaspargase and Rituximab, corresponding to 2%, each, of antineoplastic ADR reports (Fig. 2).

Tabela/Table 1: Total de notificações espontâneas de RAM e antineoplásicos encaminhadas ao Programa de Farmacovigilância em 2020/Total adverse drug reactions (ADR) spontaneous notifications and the antineoplastic ADR spontaneous notifications sent to the Pharmacovigilance Program in 2020.

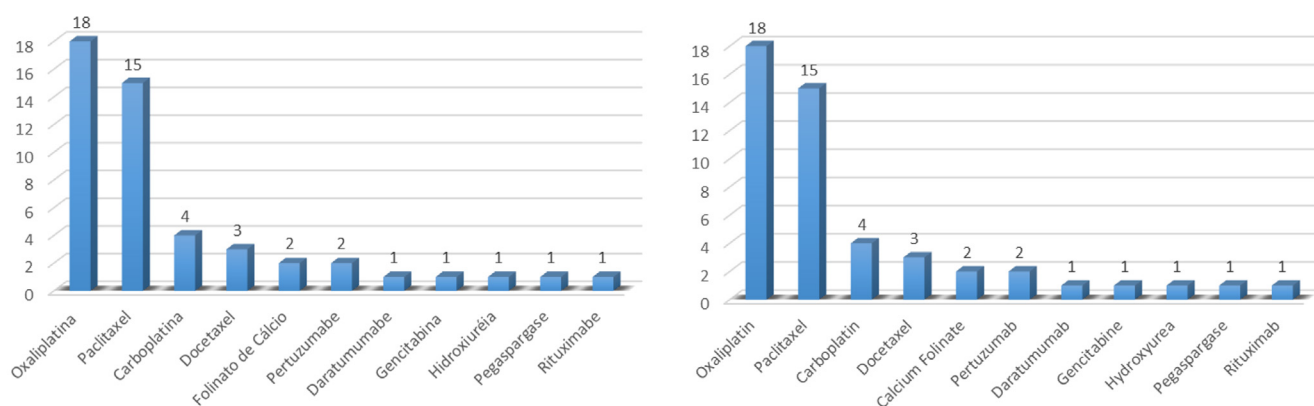
	Nº	%
Notificações de RAM Totais/Total ADR Notifications	119	100
Notificações de RAM Antineoplásicos/Antineoplastic ADR Notifications	71	59,7



Figura/Figure 1: Número de notificações por medicamento de RAM antineoplásicos recebidas pelo Programa de Farmacovigilância de um hospital universitário de Porto Alegre no ano de 2020/Number of notifications per drug of antineoplastic ADR received by the Pharmacovigilance Program of a university hospital in Porto Alegre in 2020.

Tabela/Table 2: Total de notificações espontâneas de RAM e antineoplásicos encaminhadas ao Programa de Farmacovigilância em 2021/Total adverse drug reactions (ADR) spontaneous notifications and the antineoplastic ADR spontaneous notifications sent to the Pharmacovigilance Program in 2021.

	Nº	%
Notificações de RAM Totais/Total ADR Notifications	105	100
Notificações de RAM Antineoplásicos/Antineoplastic ADR Notifications	49	47



Figura/Figure 2: Número de notificações por medicamento de RAM antineoplásicos recebidas pelo Programa de Farmacovigilância de um hospital universitário de Porto Alegre no ano de 2021/Number of notifications per drug of antineoplastic ADR received by the Pharmacovigilance Program of a university hospital in Porto Alegre in 2021.

4. DISCUSSÃO

Ressalta-se, de maneira significativa, que as referidas notificações de farmacovigilância relacionadas a eventos adversos foram predominantemente realizadas por profissionais da área de enfermagem, tanto na internação quanto no ambulatório. Essa constatação ressalta o papel crucial e ativo desses profissionais na detecção, avaliação e comunicação de potenciais reações adversas aos medicamentos utilizados no contexto da oncologia (Pepe *et al.*, 2000; Ferreira *et al.*, 2018). A participação ativa dos enfermeiros nesse processo de farmacovigilância demonstra não apenas sua expertise clínica, mas também sua responsabilidade e comprometimento com a segurança dos pacientes (Pepe *et al.*, 2000; Ferreira *et al.*, 2018).

Os efeitos colaterais da terapia antineoplásica são uma das questões mais importantes enfrentadas pelos pacientes com câncer durante a doença (Baldo *et al.*, 2018). Evidências da literatura corroboram com os achados deste estudo, sobretudo com a maior ocorrência de RAM relacionadas ao uso de antineoplásicos (Baldo *et al.*, 2018; Silveira *et al.*, 2022). Diversos outros estudos também apontam para o Paclitaxel e a Oxaliplatina como dois dos principais antineoplásicos que apresentam índice elevado de RAM (Libersa *et al.*, 2004.; Casadei *et al.*, 2016; Grisold *et al.*, 2012; Lao *et al.*, 2021).

O Paclitaxel é um fármaco antineoplásico pertencente à família dos taxanos, extraído da casca de uma árvore do Pacífico *Taxus brevifolia*. É comumente utilizado no tratamento de câncer de ovário, mama, pulmão de células não pequenas, dentre outros, assim como no sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS (Boulanger *et al.*, 2014). Embora altamente eficiente na inibição do crescimento tumoral, o seu uso é limitado devido a sua baixa tolerância e ocorrência de reações adversas graves, como as reações de hipersensibilidade e a neuropatia sensorial periférica. Estudos indicam que as reações alérgicas ao Paclitaxel estão relacionadas com a inflamação causada pelo medicamento, uma vez que pode estimular a produção de substâncias pró-inflamatórias, como a interleucina (IL)-8, e ativar uma cascata de reações chamada de cascata do complemento. Além disso, esta inflamação também foi associada ao desenvolvimento da neuropatia periférica (Boulanger *et al.* 2014; Chou *et al.*, 2020; Staff *et al.*, 2020).

Por outro lado, a Oxaliplatina é um agente antineoplásico que tem como alvo o DNA, formando adutos de DNA que bloqueiam sua replicação e levam à apoptose celular. Estudos randomizados constataram que a toxicidade neurosensorial é um dos efeitos mais observados, com sintomas como disestesia desencadeada pelo frio, parestesia sem dor e neuropatia sensorial transitória. A manifestação aguda inclui tremores relacionados ao frio, disestesia faringolaríngea, espasmos na mandíbula e câimbras musculares. Além disso, mielossupressão, náuseas, vômitos e nefrotoxicidade também são considerados efeitos tóxicos comuns durante o tratamento com Oxaliplatina, sendo recomendado o desenvolvimento de estratégias eficazes para prevenir e tratar esses efeitos colaterais (Raymond. *et al.*, 1998; Giacchetti *et al.*, 2000; Grothey *et al.*, 2011).

As RAM são fatores determinantes para o sucesso do tratamento farmacoterapêutico e podem levar a mudanças

4. DISCUSSION

It is noteworthy, significantly, that the aforementioned pharmacovigilance notifications related to adverse events were predominantly carried out by nursing professionals, both in the inpatient and outpatient settings. This finding highlights the crucial and active role of these professionals in detecting, evaluating and communicating potential ADR used in the oncology context (Pepe *et al.*, 2000; Ferreira *et al.*, 2018). The proactive involvement of nurses in the pharmacovigilance process demonstrates not only their clinical expertise, but also their dedication and responsibility towards ensuring patient safety (Pepe *et al.*, 2000; Ferreira *et al.*, 2018).

Antineoplastic therapy side effects are one of the most important issues faced by cancer patients during their illness (Baldo *et al.*, 2018). Evidence from the literature corroborates the findings of this study, especially with the greater occurrence of ADR related to the antineoplastics use (Baldo *et al.*, 2018; Silveira *et al.*, 2022). Several other studies also point to Paclitaxel and Oxaliplatin as two of the main antineoplastic drugs that have a high rate of ADR (Libersa *et al.*, 2004.; Casadei *et al.*, 2016; Grisold *et al.*, 2012; Lao *et al.*, 2021).

Paclitaxel is an antineoplastic drug belonging to the taxane family, extracted from the bark of the Pacific tree *Taxus brevifolia*. It is commonly used in the treatment of ovarian, breast, non-small cell lung cancer, among others, as well as AIDS-related Kaposi's sarcoma (Boulanger *et al.*, 2014). Although highly efficient in inhibiting tumor growth, its use is limited due to its low tolerance and the occurrence of serious adverse reactions, such as hypersensitivity reactions and peripheral sensory neuropathy. Studies indicate that allergic reactions to Paclitaxel are related to the inflammation caused by the medication, as it can stimulate the production of pro-inflammatory substances, such as interleukin (IL)-8, and activate a cascade of reactions called the complement cascade. Furthermore, this inflammation has also been linked to the development of peripheral neuropathy (Boulanger *et al.* 2014; Chou *et al.*, 2020; Staff *et al.*, 2020).

On the other hand, Oxaliplatin is an antineoplastic agent that targets DNA, forming DNA adducts that block its replication and lead to cellular apoptosis. Randomized studies have found that sensorineural toxicity is one of the most observed effects, with symptoms such as cold-triggered dysesthesia, painless paresthesia, and transient sensory neuropathy. The acute manifestation includes cold-related tremors, pharyngolaryngeal dysesthesia, jaw spasms, and muscle cramps. Furthermore, myelosuppression, nausea, vomiting and nephrotoxicity are also considered common toxic effects during treatment with Oxaliplatin, and the development of effective strategies to prevent and treat these side effects is recommended (Raymond. *et al.*, 1998; Giacchetti *et al.*, 2000; Grothey *et al.*, 2011).

ADR are determining factors for the success of pharmacotherapeutic treatment and can lead to changes in clinical management, including hospitalization and increased length of hospital stay and even death. As demonstrated in this work, therapy with antineoplastic drugs presents numerous adverse reactions, many of which are potentially fatal if not managed properly. Therefore, it is important that the

na conduta clínica, incluindo hospitalização e aumento do tempo de permanência hospitalar e, até mesmo, óbito. Conforme demonstrado nesse trabalho, a terapia com medicamentos antineoplásicos apresenta inúmeras reações adversas, muitas das quais potencialmente fatais se não forem manejadas adequadamente. Desse modo, é importante que o farmacêutico, assim como toda a equipe transdisciplinar envolvida na cadeia do cuidado, possua conhecimento sobre essas reações para orientar os pacientes em tratamento (Smith, 2022). Assim, a adoção de práticas de farmacovigilância, em especial na área de oncologia, pode minimizar a ocorrência de problemas graves ou fatais relacionados ao uso desses medicamentos (Martins, 2013).

Nesse contexto, os hospitais constituem um local privilegiado para o desenvolvimento de programas de farmacovigilância, especialmente quando também possuem atendimento ambulatorial, pois concentram casos de RAM. Além do mais, facilitam a obtenção de informações, registro e análise dos eventos adversos, já que existe acesso ao paciente, à prescrição e ao prontuário, possibilitando a implementação de medidas de intervenção, ao ser detectada uma RAM (Conselho Federal de Farmácia, 2017).

É importante salientar que o presente estudo apresenta algumas limitações por utilizar dados retrospectivos, como os fornecidos pelo banco de dados do Programa de Farmacovigilância da Seção de Farmácia Clínica do referido hospital universitário. Além disso, a alimentação deste banco de dados também é uma fragilidade, devido ao fato que diferentes profissionais têm acesso a esta ferramenta. Ainda, a subnotificação das reações adversas, seja por dificuldade de identificação de uma RAM pelos profissionais envolvidos no cuidado do paciente, seja por medo de receberem punição caso relatem alguma reação ou, até mesmo pelo desconhecimento da importância das ações de Farmacovigilância, também devem ser consideradas, uma vez que já estão mencionadas na literatura (Leape *et al.*, 1999; Romano-Lieber *et al.*, 2002; Agrizzi *et al.*, 2013).

5. CONCLUSÕES

Foi possível quantificar globalmente o perfil das notificações espontâneas de RAM antineoplásicos encaminhadas ao Programa de Farmacovigilância do referido hospital universitário em Porto Alegre nos anos de 2020 e 2021, evidenciando a importância da integração e atuação do Programa Farmacovigilância junto a equipe assistencial que atua na área de quimioterapia antineoplásica. A partir do acompanhamento sistemático das notificações envolvendo as RAM antineoplásicos pode-se direcionar o delineamento de ações voltadas à Farmacovigilância, agregando segurança no uso de medicamentos no ambiente hospitalar.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse.

CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Conceptualização, C.A.Y.W. e T.V.D.; metodologia, C.A.Y.W. e T.V.D.; validação, C.A.Y.W. e T.V.D.; investigação, T.V.D.; curadoria de dados, V.C.S.A.; redação - preparação do draft original,

pharmacist, as well as the entire transdisciplinary team involved in the care chain, has knowledge about these reactions to guide patients undergoing treatment (Smith, 2022). Therefore, the pharmacovigilance practices adoption, especially in the oncology area, can minimize the occurrence of serious or fatal problems related to the use of these medications (Martins, 2013).

In this context, hospitals constitute a privileged location for the development of pharmacovigilance programs, especially when they also provide outpatient care, as they concentrate cases of ADR. Furthermore, they facilitate obtaining information, recording and analyzing adverse events, as there is access to the patient, prescription and medical records, enabling the implementation of intervention measures when an ADR is detected (Conselho Federal de Farmácia, 2017).

It is important to highlight that the present study has some limitations as it uses retrospective data, such as those provided by the Pharmacovigilance Program database of the university hospital Clinical Pharmacy Section. Furthermore, feeding this database is also a weakness, because different professionals have access to this tool. Furthermore, underreporting of adverse reactions, whether due to difficulty in identifying an ADR by professionals involved in patient care, or for fear of receiving punishment if they report any reaction or, even due to knowledge lack of the Pharmacovigilance actions importance, should also be addressed, as they are already mentioned in the literature (Leape *et al.*, 1999; Romano-Lieber *et al.*, 2002; Agrizzi *et al.*, 2013).

5. CONCLUSIONS

The comprehensive analysis conducted on the spontaneous notifications of antineoplastic Adverse Drug Reactions (ADR) sent to the Pharmacovigilance Program of a university hospital in Porto Alegre during the years 2020 and 2021 has allowed for a thorough quantification, description and verification of these profiles. This examination highlights the crucial integration and collaborative efforts between the Pharmacovigilance Program and the care team involved in antineoplastic chemotherapy within the hospital.

The systematic monitoring of notifications concerning antineoplastic ADR plays a significant role in guiding the design and implementation of actions within Pharmacovigilance. By leveraging this data, the goal is to enhance safety in the hospital environment and in the use of drugs, particularly in the context of antineoplastic therapy. This proactive approach enables the identification, assessment and management of adverse reactions associated with these therapies, ultimately contributing to improving patient safety and the quality of care provided within the hospital setting.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Conceptualization, C.A.Y.W. and T.V.D.; methodology, C.A.Y.W. and T.V.D.; validation, C.A.Y.W. and T.V.D.; investigation, T.V.D.; data curation, V.C.S.A.; writing - preparation of the original draft, V.C.S.A. and C.A.Y.W.; writing - review and editing,

V.C.S.A. e C.A.Y.W.; redação - revisão e edição, C.A.Y.W. e T.V.D.; supervisão, T.V.D.; coordenação do projeto, C.A.Y.W.; os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

C.A.Y.W. and T.V.D.; supervision, T.V.D.; project coordination, C.A.Y.W.; the authors read and agreed to the published version of the manuscript.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/outras-publicacoes/diretrizes-para-o-gerenciamento-do-risco-em-farmacovigilancia.pdf/view>, consultado em 21-02-2023, 2020.
- Agrizzi AL, Pereira LC, Figueira PHM. Metodologia de busca ativa para detecção de reações adversas a medicamentos em pacientes oncológicos. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde* **4** (1): 6-11, 2013.
- Baldo P, Fornasier G, Ciolfi L, Sartor I, Francescon S. Pharmacovigilance in oncology. *International Journal of Clinical Pharmacy* **40** (4): 832-841, 2018.
- Bonassa EMA, Gato MIR. *Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos*. 4th ed. Editora Atheneu: São Paulo, 2012.
- Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, Lemieux J, Masse MS, Almanric K, Guay MP. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: ceppo review and clinical recommendations. *Current Oncology* **21** (4): e630-e641, 2014.
- Casadei GA, Tenti E, Masini C, Nanni O, Scarpi E, Valgiusti M, Restuccia S, Gallani ML, Palazzini S, Bianchini E, Menozzi S, Maugeri A, Amadori D, Minguzzi M, Frassinetti GL. Multicentric survey on dose reduction/interruption of cancer drug therapy in 12.472 patients: indicators of suspected adverse reactions. *Oncotarget* **28** (26): 40719-40724, 2016.
- Criado PR, Brandt HRC, Moure ERD, Pereira GLS, Sanches JA Jr. Reações tegumentares adversas relacionadas aos agentes antineoplásicos – Parte II. *Anais Brasileiros de Dermatologia* **85** (5): 591-608, 2010.
- Chou PL, Huang YP, Cheng MH, Rau KM, Fang YP. Improvement of Paclitaxel-Associated Adverse Reactions (ADR) via the Use of Nano-Based Drug Delivery Systems: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Current Oncology* **12** (15): 1731-1743, 2020.
- Conselho Federal de Farmácia (CFF). Farmácia Hospitalar. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/capa%20colet%C3%A2nea%20farm%C3%A1cia%20hospitalar_29AGO2017-merged.pdf, consultado em 10-03-2023, 2017.
- FERREIRA LM. Detecção de reações adversas a medicamentos por enfermeiros no contexto da oncologia: Uma revisão integrativa. *Revista Brasileira de Enfermagem* **71** (3): 1389-1396, 2018.
- Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, Alsharif U, Alvis-Guzman N, Amini E, Anderson BO, Aremu O, Artaman A, Asgedom SW, Assadi R, Atey TM, Avila-Burgos L, Awasthi A, Ba Saleem HO, Barac A, Bennett JR, Bensenor IM, Bhakta N, Brenner H, Cahuana-Hurtado L, Castañeda-Orjuela CA, Catalá-López F, Choi JJ, Christopher DJ, Chung SC, Curado MP, Dandona L, Dandona R, das Neves J, Dey S, Dharmaratne SD, Doku DT, Driscoll TR, Dubej M, Ebrahimi H, Edessa D, El-Khatib Z, Endries AY, Fischer F, Force LM, Foreman KJ, Gebrehiwot SW, Gopalani SV, Grosso G, Gupta R, Gyawali B, Hamadeh RR, Hamidi S, Harvey J, Hassen HY, Hay RJ, Hay SI, Heibati B, Hiluf MK, Horita N, Hosgood HD, Ilesanmi OS, Innos K, Islami F, Jakovljevic MB, Johnson SC, Jonas JB, Kasaeian A, Kassa TD, Khader YS, Khan EA, Khan G, Khang YH, Khosravi MH, Khubchandani J, Kopec JA, Kumar GA, Kutz M, Lad DP, Lafranconi A, Lan Q, Legesse Y, Leigh J, Linn S, Lunevicius R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mantovani LG, McMahon BJ, Meier T, Melaku YA, Melku M, Memiah P, Mendoza W, Meretoja TJ, Mezgebe HB, Miller TR, Mohammed S, Mokdad AH, Moosazadeh M, Moraga P, Mousavi SM, Nangia V, Nguyen CT, Nong VM, Ogbo FA, Olagunju AT, Pa M, Park EK, Patel T, Pereira DM, Pishgar F, Postma MJ, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rawaf S, Rawaf DL, Roshandel G, Safiri S, Salimzadeh H, Sanabria JR, Santric Milicevic MM, Sartorius B, Satpathy M, Sepanlou SG, Shackelford KA, Shaikh MA, Sharif-Alhoseini M, She J, Shin MJ, Shiu I, Shrimme MG, Sinke AH, Sisay M, Sliker J, Sufiyan MB, Sykes BL, Tabarés-Seisdedos R, Tessema GA, Topor-Madry R, Tran TT, Tran BX, Ukwaja KN, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Williams HC, Yimer NB, Yonemoto N, Younis MZ, Murray CJL, Naghavi M. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology* **4**(11): 1553-1568., 2018.
- Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Lévi F. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* **18**(1):136-47, 2000.
- Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncology* **4**(4):45-54, 2012.
- Grothey A, Nikcevic DA, Sloan JA, Kugler JW, Silberstein PT, Dentchev T, Wender DB, Novotny PJ, Chitaley U, Alberts SR, Loprinzi CL. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *Journal of Clinical Oncology* **29**(4):421-427, 2011.
- Institute For Safe Medication Practices - Brasil (ISMP Brasil). Boletim eletrônico: segurança do paciente. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/07/V3N3.pdf>, consultado em 21-02-2023, 2014.
- Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>, consultado em 21-02-2023, 2023.
- Lao DH, Chen Y, Fan J, Zhang JZ. Assessing taxane-associated adverse events using the FDA adverse event reporting system database. *Chinese Medical Journal* **134**(12):1471-1476, 2021.
- Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* **282**(3):267-270, 1999.
- Libersa C, Gautier S, Said NA, Ferez L, Caron J. Insuffisances cardiaques d'origine médicamenteuse (en dehors des anthracyclines) [Drug-induced heart failure (excluding that caused by anthracyclines)]. *Thérapie* **59**(1):127-142, 2004.
- Martins TL. Reação adversa induzida por capecitabina: a importância da farmacovigilância. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde* **4**(3):24-26, 2013.
- Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO). World Cancer Day 2023: Close the Care Gap. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/acoes_cap6.pdf, consultado em 21-02-2023, 2023.
- Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO). Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Red-PARF-5-Port.pdf>, consultado em 21-02-2023, 2023.

- Pepe VLE, Osório-de-Castro CGS. A interação entre prescritores, dispensadores e pacientes: informação compartilhada como possível benefício terapêutico. *Caderno de Saúde Pública* **16**(3):815-822, 2000.
- Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitkovic E. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Annals of Oncology* **9**(10):1053-1071, 1998.
- Romano-Lieber NS, Teixeira JJV, Farhat FCLG, Ribeiro E, Crozatti MTL, Oliveira GSA. Revisão dos estudos de intervenção do farmacêutico no uso de medicamentos por pacientes idosos. *Caderno de Saúde Pública* **18**(6):1499-1507, 2002.
- Silveira GB, Santos CO, Camargo AL. Medication safety incidents: characterization of voluntary reports in an oncology hospital in Porto Alegre. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde* **13**(1):730, 2022.
- Smith J. Reações adversas a medicamentos antineoplásicos: uma revisão crítica. Editora ABC, São Paulo, 2022.
- Staff NP, Fehrenbacher JC, Caillaud M, Damaj MI, Segal RA, Rieger S. Pathogenesis of Paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A current review of in vitro and in vivo findings using rodent and human model systems. *Experimental Neurology* **Feb;324**:113121, 2020.