



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

MURILO DA SILVEIRA BENATTO

**ANÁLISE DO CUIDADO FARMACÊUTICO REALIZADO NOS
PACIENTES EM CUIDADOS PALIATIVOS ONCOLÓGICOS**

Londrina
2020

MURILO DA SILVEIRA BENATTO

**ANÁLISE DO CUIDADO FARMACÊUTICO REALIZADO NOS
PACIENTES EM CUIDADOS PALIATIVOS ONCOLÓGICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Camilo Molino Guidoni

Londrina
2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

B456 Benatto, Murilo da Silveira.
Análise do Cuidado Farmacêutico Realizado nos Pacientes em Cuidados Paliativos Oncológicos / Murilo da Silveira Benatto. - Londrina, 2021.
61 f. : il.

Orientador: Camilo Molino Guidoni.
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2021.
Inclui bibliografia.

1. Assistência Farmacêutica - Tese. 2. Cuidados Paliativos - Tese. 3. Oncologia - Tese. 4. Serviço de Farmácia Hospitalar - Tese. I. Molino Guidoni, Camilo. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. III. Título.

CDU 61

MURILO DA SILVEIRA BENATTO

**ANÁLISE DO CUIDADO FARMACÊUTICO REALIZADO NOS
PACIENTES EM CUIDADOS PALIATIVOS ONCOLÓGICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Camilo Molino Guidoni
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Edmarlon Giroto
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dra. Fabiana Rossi Varallo
Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto-
USP

Londrina, 21 de dezembro de 2020.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade de realizar este estudo, por sempre me conceder sabedoria nas escolhas dos melhores caminhos, coragem para acreditar, força para não desistir e proteção para me amparar, para sempre seguir em frente com meus objetivos e não desanimar com as dificuldades.

A minha família, pelo incentivo e colaboração, nos momentos de dificuldade, principalmente aos meus pais João Paulo Benatto um exemplo de vida, de superação e amor à docência e minha mãe Dalva Silveira Benatto uma guerreira do Senhor, que me ensinou que não importa quão grande é seu desafio, você é sempre capaz quando se acredita e tem fé.

A minha esposa Roberta Paiva Benatto que sempre me impulsiona em direção às vitórias dos meus desafios, que sempre me desafia a ser uma pessoa melhor.

A minha filha Elis Paiva Benatto por demonstrar um amor puro e doce.

Ao Professor Dr. Camilo Molino Guidoni, que proporcionou, sempre com grande objetividade e senso crítico, uma orientação segura para o desenvolvimento e conclusão deste estudo.

Ao Prof. Dr. Edmarlon Giroto e à Prof.^a Dr.^a Fabiana Rossi Varallo, que aceitaram o convite de participação desta banca de defesa. Agradeço por todas as sugestões apresentadas para melhorias deste estudo.

A toda a equipe dos Cuidados Paliativos do Hospital do Câncer de Londrina principalmente aos Médicos Marcos Silveira Lapa e Madalena Sampaio que me incentivaram e apoiaram a proposta de estudo e me proporcionaram um aprendizado magnífico, não somente na área técnica mais também na área social, pois a cada orientação dada era uma evolução na minha jornada.

Agradeço a todos pois com vocês aprendi, e hoje espero poder passar seus ensinamentos, pois feliz é aquele que transfere o que passa e aprende o que ensina.

BENATTO, M.B. **Análise do cuidado farmacêutico realizado nos pacientes em cuidados paliativos oncológicos.** 2020. 61 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2020.

RESUMO

O câncer é a principal causa de morte nos países desenvolvidos e a segunda principal causa de morte nos países em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial da Saúde, 8,8 milhões de pessoas morrem a cada ano de câncer no mundo. Quando a ciência não consegue fornecer nenhum tipo de recurso terapêutico para promover o processo de cura do paciente, que por sua vez se encontra em estado de fragilidade e limitação, a importância dos cuidados paliativos se torna essencial. Os cuidados paliativos consistem na assistência promovida por uma equipe interdisciplinar, que objetiva a melhoria da qualidade de vida do paciente e seus familiares, diante de uma doença que ameaça a vida, por meio da prevenção e alívio do sofrimento. Na composição dessa equipe está presente o farmacêutico, com habilidade para atuar em todas as partes do processo que envolve medicamentos, desde a prescrição, dispensação, administração, monitoramento de reações adversas e da efetividade dos medicamentos, para garantir o uso apropriado e seguro dos medicamentos. Dessa forma o objetivo do estudo foi analisar um serviço de cuidado farmacêutico realizado nos pacientes em cuidados paliativos oncológicos. Trata-se de um estudo descritivo realizado com dados secundários de um serviço de cuidado farmacêutico promovido por residentes de um hospital oncológico do município de Londrina. Os dados foram extraídos dos formulários dos cuidados farmacêuticos individual, no período de março de 2017 até novembro de 2017. Para a classificação das intervenções foi utilizada a Classification for Drug Related Problems desenvolvido pela *Pharmaceutical Care Network Europe Association* (PCNE) em sua versão 9.0 de 2019, que apresentam variáveis referentes aos problemas relacionados à farmacoterapia, causa, intervenção, aceitabilidade e desfecho da intervenção. O estudo foi aprovado em 31 de maio de 2019 pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade Estadual de Londrina. Foi avaliado o total de 210 pacientes, totalizando 1.119 prescrições, obtendo uma frequência relativa de 5,3 prescrições avaliadas por paciente. Encontrou-se 157 problemas relacionados à farmacoterapia, os quais foram realizadas 155 intervenções farmacêuticas. Cerca de 13,8% das prescrições avaliadas continham pelo menos um PRF. O principal problema relacionado à farmacoterapia encontrado foi a ocorrência de evento adverso (n=111;70,7%). A principal causa dos problemas foi a interação medicamentosa (n=72;45,8%). Em relação as intervenções a que mais se destacou foi a dosagem do medicamento alterada (n=41;26,1%). O desfecho da intervenção mais frequente foi o de problema resolvido (n=107;68,1%). O estudo permitiu demonstrar que o farmacêutico clínico cuidou de 210 pacientes em cuidados paliativos oncológicos, identificando 157 problemas relacionados à farmacoterapia e realizando 155 intervenções farmacêuticas nestes, com taxa de aceitabilidade de 70,1%, demonstrando assim a importância do cuidado farmacêutico nas visitas interdisciplinares, com foco na otimização da terapia medicamentosa e com objetivo de evitar eventos adversos decorrente de problemas relacionados à farmacoterapia, garantindo o uso apropriado e seguro dos

medicamentos, tornando a terapia medicamentosa efetiva, minimizando o sofrimento e desconforto do paciente e de sua família, melhorando assim a qualidade de vida.

Palavras-Chave: Assistência farmacêutica. Cuidados paliativos. Neoplasias. Oncologia. Serviço de farmácia hospitalar.

BENATTO, M.B. **Analysis of Pharmaceutical care performed on patients undergoing palliative cancer care.** 2020. 61 p. Dissertation (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2020.

ABSTRACT

Cancer is the leading cause of death in developed countries and the second leading cause of death in developing countries. According to the World Health Organization, 8.8 million people die each year from cancer worldwide. When science is unable to provide any type of therapeutic resource to promote the patient's healing process, which in turn is in a state of fragility and limitation, the importance of palliative care becomes essential. Palliative care consists of assistance provided by an interdisciplinary team, which aims to improve the quality of life of patients and their families, in the face of a disease that threatens life, through the prevention and relief of suffering. The composition of this team includes the pharmacist, with the ability to act in all parts of the process involving medicines, from prescription, dispensing, administration, monitoring of adverse reactions and the effectiveness of medicines, to ensure the appropriate and safe use of medicines. Thus, the aim of the study was to analyze a pharmaceutical care service performed on patients undergoing palliative cancer care. This is a descriptive study carried out with secondary data from a pharmaceutical care service promoted by residents of an oncology hospital in the city of Londrina. Data were extracted from individual pharmaceutical care forms, from March 2017 to November 2017. Classification for Drug Related Problems developed by the Pharmaceutical Care Network Europe Association (PCNE) in version 9.0 of 2019, which present variables related to problems related to pharmacotherapy, cause, intervention, acceptability and outcome of the intervention. The study was approved on May 31, 2019 by the Ethics and Research Committee of the State University of Londrina. A total of 210 patients were evaluated, totaling 1,119 prescriptions, obtaining a relative frequency of 5.3 prescriptions evaluated per patient. There were 157 problems related to pharmacotherapy, of which 155 pharmaceutical interventions were performed. Approximately 13.8% of the prescriptions evaluated contained at least one PRF. The main problem related to pharmacotherapy found was the occurrence of an adverse event (n = 111; 70.7%). The main cause of the problems was the drug interaction (n = 72; 45.8%). Regarding the interventions that stood out the most was the changed medication dosage (n = 41; 26.1%). The outcome of the most frequent intervention was the problem solved (n = 107; 68.1%). The study showed that the clinical pharmacist cared for 210 patients in palliative oncology care, identifying 157 problems related to pharmacotherapy and performing 155 pharmaceutical interventions in these, with an acceptability rate of 70.1%. Thus demonstrating the importance of pharmaceutical care in interdisciplinary visits, focusing on the optimization of drug therapy and with the objective of avoiding adverse events resulting from problems related to pharmacotherapy, ensuring the appropriate and safe use of drugs, making drug therapy effective, minimizing suffering and discomfort of the patient and his family, thus improving the quality of life.

Palavras-Chave: Pharmaceutical care. Palliative care. Oncology. Neoplasms. Hospital pharmacy service.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estimativa do número de mortes de 2018 e 2040 de câncer (0-70+ anos)12
Figura 2	Estimativa do número de novos casos de câncer em 2018, 2030 e 204013

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação TNM.	15
Tabela 2	Caracterização do sexo e faixa etária dos pacientes, unidade de cuidados paliativos oncológicos, no período de março a novembro de 2017 (N=210).	31
Tabela 3	Classificação dos problemas relacionados à farmacoterapia, segundo PCNE, unidade de cuidados paliativos oncológicos, março a novembro de 2017 (N=157).	32
Tabela 4	Principais interações medicamentosas, na unidade de cuidados paliativos oncológicos, março a novembro de 2017.	32
Tabela 5	Medicamentos com doses acima da terapêutica conforme função renal na unidade de cuidados paliativos oncológicos, março a novembro de 2017.	33
Tabela 6	Classificação das causas dos problemas relacionados à farmacoterapia, segundo PCNE, unidade de cuidados paliativos oncológicos, março a novembro de 2017.	33
Tabela 7	Classificação da intervenção farmacêutica, segundo PCNE, unidade de cuidados paliativos oncológicos, março a novembro de 2017.	34
Tabela 8	Dose alterada dos medicamentos prescritos, unidade de cuidados paliativos oncológicos, março a novembro de 2017.	34
Tabela 9	Classificação da aceitabilidade, segundo PCNE, unidade de cuidados paliativos oncológicos, março a novembro de 2017.	35
Tabela 10	Classificação dos desfechos das intervenções farmacêuticas, segundo PCNE, unidade de cuidados paliativos oncológicos, março a novembro de 2017.	35

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1	Pharmaceutical Care Network Europe Association - Classification for Drug Related Problems V 9.00 (2019)	48
Anexo 2	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina (2019)	54
Anexo 3	Declaração de Coparticipação de Instituição no Projeto de Pesquisa	58
Anexo 4	Declaração de Sigilo de Dados	60

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

ACCP	Critical Care Practice and Research Network da American College of Clinical Pharmacy
HIV/AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ASHP	Society of Health-System Pharmacists
CFF	Conselho Federal de Farmácia
HBV	Vírus da Hepatite B
HPV	Papiloma Vírus Humano
IARC	International Agency for Research on Cancer
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NQF	National Quality Forum
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe Association
PRFs	Problemas relacionados  farmacoterapia
SBRAFH	Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SUS	Sistema nico de Saúde
TMO	Transplante de Medula ssea
UICC	União Internacional Contra o Câncer
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VHC	Vírus da Hepatite C
WHO	World Organization Health

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	CÂNCER	12
1.2	CUIDADO FARMACÊUTICO	17
1.3	CUIDADOS PALIATIVOS	20
2	OBJETIVO	25
2.1	OBJETIVO GERAL	25
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	26
3.1	DELINEAMENTO, PERÍODO E POPULAÇÃO DE ESTUDO	26
3.2	LOCAL DO ESTUDO	26
3.3	CUIDADO FARMACÊUTICO	27
3.4	COLETA DE DADOS	28
3.5	VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	29
3.6	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	30
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
4	RESULTADOS	31
5	DISCUSSÃO	36
6	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42
	ANEXOS	47

INTRODUÇÃO

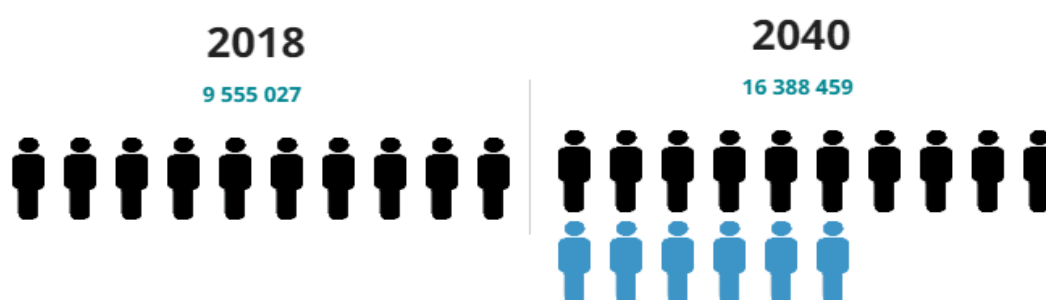
1.1. CÂNCER

O câncer é a principal causa de morte nos países desenvolvidos e a segunda principal causa de morte nos países em desenvolvimento. A prevalência do câncer tem aumentado nos países em desenvolvimento econômico como resultado do envelhecimento e adoção de hábitos que proporcionam o desenvolvimento de novos casos (GLOBOCAN, 2020).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a cada ano 8,8 milhões de pessoas morrem de câncer no mundo. Trata-se de um aumento frente à média anual registrada em 2012, quando houve 8,2 milhões de mortes. O número é duas vezes e meia maior que o número de pessoas que morrem por complicações relacionadas a HIV/AIDS, tuberculose e malária combinadas (OMS, 2017).

O avanço da doença é tão rápido que em 2018 os dados eram de 9,5 milhões de mortes no ano e a estimativa para 2040 é de 16,3 milhões (Figura 1) (GLOBOCAN, 2020).

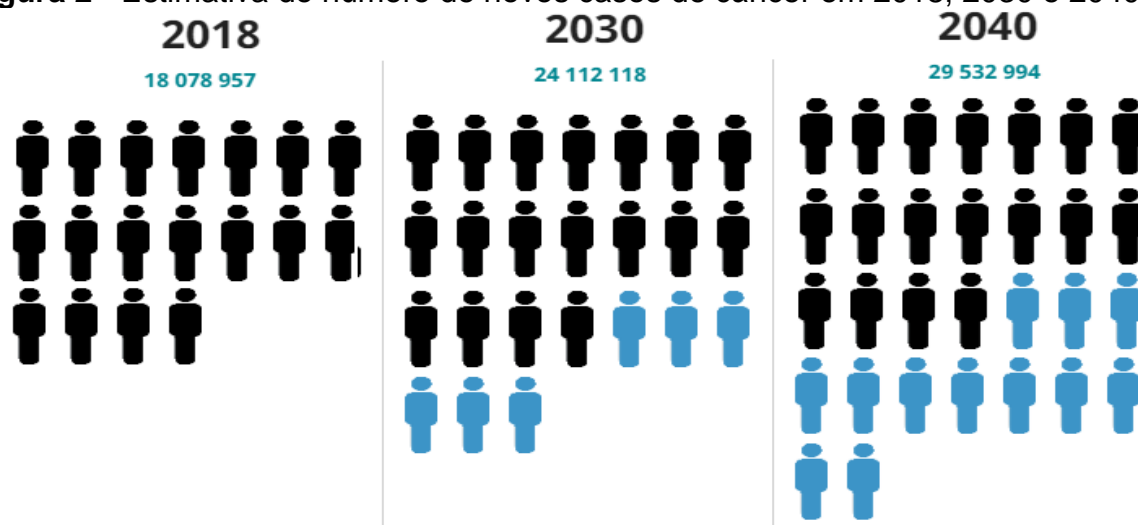
Figura 1 - Estimativa do número de mortes de 2018 e 2040 de câncer (0-70+ anos).



Fonte: Globocan (2020).

No mundo mais de 14 milhões de pessoas desenvolvem câncer todo ano. Em 2018 o número de novos casos de câncer foi de 18 milhões. A previsão é que esse número, em 2030, deva subir para mais de 24 milhões atingir próximo de 30 milhões em 2040 (Figura 2) (GLOBOCAN, 2020).

Figura 2 - Estimativa do número de novos casos de câncer em 2018, 2030 e 2040.



Fonte: Globocan (2020)

No corpo humano as células que formam os tecidos são capazes de se multiplicar por meio de um processo contínuo chamado de divisão celular, que é natural de um organismo saudável. A maioria cresce, multiplica-se e morre de maneira ordenada e programada, porém, nem todas são iguais, algumas nunca se dividem, como os neurônios; outras, como as células do tecido epitelial, dividem-se de forma rápida e contínua. Dessa forma, a divisão celular não implica necessariamente presença de um câncer, pois o crescimento celular pode simplesmente responder a necessidades específicas de um organismo saudável (INCA, 2020).

O crescimento das células normais é diferente do crescimento das cancerosas, chamada de neoplasia ou câncer. As células cancerosas, em vez de morrerem, continuam crescendo rapidamente devida uma mutação genética a qual o organismo não consegue identificar, impedindo-o de realizar a apoptose. Estas tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores ou neoplasias malignas que, ao invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes, leva o nome de metástase (INCA, 2019).

A divisão celular pode ocorrer de forma controlada ou não. Na controlada tem-se um aumento localizado e autolimitado do número de células de tecidos normais que formam o organismo. Nela, as células são normais ou com pequenas alterações na sua forma e função, podendo ser iguais ou diferentes do tecido onde se localizam, sendo reversível após o término dos estímulos. A hiperplasia, a

metaplasia e a displasia são exemplos desse tipo de divisão da célula. Na divisão não controlada, tem-se uma nova massa de tecido, cujo crescimento é quase independente, persistindo dessa maneira excessiva após o término dos estímulos. As neoplasias, correspondem a essa forma não controlada de crescimento celular e, na prática, são denominados tumores (INCA, 2019).

Todo este processo de desenvolvimento do tumor ou câncer pode ter relação com causas externas (presentes no meio ambiente) e internas (mutações genéticas). Os fatores podem interagir de diversas formas, dando início ao surgimento do câncer. Cerca de 80% a 90% dos casos de câncer estão associados a causas externas. As mudanças provocadas no meio ambiente pelo próprio homem, os hábitos e o estilo de vida, alimentação e o avanço da idade podem aumentar o risco de diferentes tipos dessa enfermidade (INCA, 2019).

Sendo assim, os agentes externos estão classificados em três categorias:

- Cancerígenos físicos: radiação ultravioleta e ionizante;
- Substâncias químicas cancerígenas: o amianto, componentes do fumo, do tabaco, aflatoxina e arsênio;
- Cancerígenos biológicos: Infecções por vírus, bactérias ou parasitas;

Dentre os principais fatores de risco para o câncer mundialmente destacam-se consumo de tabaco e álcool. Nos países de baixa e média renda algumas infecções crônicas também são fatores de risco para o câncer. Aproximadamente 15% dos cânceres diagnosticados em 2012 foram atribuídos a infecções carcinogênicas, entre elas *Helicobacter pylori*, *Papilomavírus humano* (HPV), os vírus da hepatite B (HBV) e hepatite C (VHC), bem como o vírus *Epstein-barr* (OPAS, 2018).

Os vírus da hepatite B (HBV) e hepatite C (VHC) e alguns tipos de papilomavírus humano (HPV) aumentam o risco de câncer no fígado e no colo do útero, respectivamente (OPAS, 2018).

Outro fator que contribui para o desenvolvimento do câncer é o envelhecimento. Com o aumento da idade, a incidência de câncer aumenta drasticamente e isso pode ser explicado em decorrência do tempo de exposição aos riscos para o câncer e a tendência que os mecanismos de reparação celular sejam menos efetivas à medida em que ocorre o envelhecimento (OPAS, 2018).

Para o diagnóstico é necessário classificar os casos de câncer de acordo com o estadiamento. O estadiamento significa avaliar o seu grau de disseminação e

classificá-lo em grupos de variáveis, de acordo com a localização, tamanho ou volume do tumor, invasão direta e linfática, metástases à distância, diagnóstico histopatológico, produção de substâncias, manifestações sistêmicas, duração dos sinais e sintomas, sexo e idade do paciente (INCA,2020).

O sistema de estadiamento mais utilizado é o preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), denominado Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos. Este sistema baseia-se na extensão anatômica da neoplasia, levando em conta as características do tumor primário (T), as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N), e a presença ou ausência de metástases à distância (M). Estes parâmetros recebem graduações, geralmente de T0 a T4, de N0 a N3 e de M0 a M1, respectivamente (Tabela 1) (INCA,2020).

Além das graduações numéricas, as categorias T e N podem ser subclassificadas em graduações alfabéticas (a, b, c). Tanto as graduações numéricas como as alfabéticas expressam o nível de evolução do tumor e dos linfonodos comprometidos. O símbolo "X" é utilizado quando uma categoria não pode ser devidamente avaliada. Quando as categorias T, N e M são agrupadas em combinações pré-estabelecidas, ficam distribuídas em estádios que, geralmente, variam de I a IV. Estes estádios podem ser subclassificados em A e B, para expressar o nível de evolução da doença (Tabela 1) (INCA,2020).

Tabela 1 – Classificação TNM.

Tumor Primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepitelial ou invasão da lâmina própria
T1	Tumor invade a Submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade além da muscular própria, sem ultrapassar a subserosa ou os tecidos desperitonizados pericólicos ou perirretais
T4	Tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritônio visceral
Linfonodos regionais (N)	
NX	N não pode ser avaliado
N0	Ausência de metástase linfonodal

N1	Metástase para 1-3 linfonodos
N2	Metástase para mais de 4 linfonodos
Metástase (M)	
MX	M não pode ser avaliado
M0	Ausência de metástase
M1	Presença de Metástase

Fonte: INCA (2020)

O estadiamento pode ser clínico e patológico, com clínico estabelecido a partir dos dados do exame físico e dos exames complementares pertinentes ao caso. O patológico baseia-se nos achados cirúrgicos e no exame anatomopatológico da peça operatória (INCA, 2020).

A partir do estadiamento é possível definir o tratamento a ser realizado. Os principais tratamentos são a cirurgia, quimioterapia, radioterapia e transplante de medula óssea (ONCOGUIA, 2013).

A cirurgia é o um tratamento utilizado para vários tipos de câncer e, baseia-se na retirada da neoplasia através do procedimento cirúrgico. A quimioterapia utiliza medicamentos anticancerígenos com objetivo de erradicar células tumorais, a qual atinge células cancerosas e sadias do organismo. De forma geral a quimioterapia é administrada por via endovenosa ou oral e pode ser curativa, com objetivo de obter o controle ou cura do câncer, adjuvante, quando realizada após a cirurgia, com intuito de erradicar células cancerígenas remanescentes, neoadjuvante, quando realizada para reduzir o tamanho do tumor, e paliativa, quando a finalidade não é mais curativa, mas a melhora na qualidade de vida do paciente. A radioterapia, que se fundamenta no uso de radiações, para destruir ou inibir o crescimento de células cancerígenas e o transplante de medula óssea (TMO), é usada nos casos de leucemia, mieloma múltiplo e linfomas. No TMO o paciente recebe a medula óssea proveniente do um doador (allogênico) ou do próprio paciente (autólogo) por meio de transfusão (ONCOGUIA, 2013).

Devido ao crescimento nos números de casos de pessoas com câncer, ano a ano, é esperado que os gastos com o tratamento da doença também sejam elevados e como qualquer doença, os custos econômicos com o câncer são divididos em: custos diretos e indiretos. Custo direto está ligado com medicamentos, hospitalizações e cirurgias. Os custos indiretos são morte prematura, absenteísmo e

aposentadoria por invalidez. A Agência Internacional para Pesquisa do Câncer (IARC), órgão ligado às Nações Unidas, realizou em 2010 um levantamento e estimou custos diretos e indiretos de US\$ 290 e US\$ 895 bilhões de dólares, respectivamente, no cuidado de pacientes com câncer (GLOBOCAN, 2020).

Um levantamento do Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontou que os custos econômicos diretos do câncer no Brasil foram de R\$ 4,7 milhões de reais em 1999, passando para R\$ 1,5 bilhão de reais em 2009 e R\$ 3,2 bilhões de reais em 2015 (INCA, 2019).

Uma pesquisa realizada pelo instituto IQVIA, em 2017, analisou que o custo direto com o tratamento do câncer chegou a R\$ 4,5 bilhões de reais no Sistema Único de Saúde (SUS). A quimioterapia é a que corresponde pela maior despesa, agregando 48% do total, equivalente a R\$ 2,2 bilhões de reais. A Radioterapia corresponde à 10% do total. Os procedimentos hospitalares como internações, hospitalizações e cirurgias oncológicas representam 25%, somando R\$ 1,1 bilhão de reais dos gastos diretos com a doença. O Impacto nos custos indiretos mais expressivo é em relação as mortes prematuras atingindo o valor de R\$ 47,8 bilhões de reais em 2017. O absenteísmo resulta em perdas significativas de R\$ 1,3 bilhões de reais, enquanto os benefícios por incapacidade chegam a R\$ 137 milhões de reais em 2017. Quando somados o custo indireto de R\$ 49,2 bilhões de reais, que representa 72% dos custos totais do câncer no País, e R\$ 18,9 bilhões de reais em custos diretos, o total chega a R\$ 68,2 bilhões de reais (BRASIL, 2019).

1.2. CUIDADO FARMACÊUTICO

De acordo com o Conselho Federal de Farmácia (CFF) os serviços prestados pelo farmacêutico direcionado a necessidade de saúde do paciente, da família e comunidade, abrange nove condutas: gestão de condição de saúde, rastreamento em saúde, educação em saúde, manejo de problemas de saúde autolimitados, dispensação, revisão de farmacoterapia, monitorização terapêutica de medicamentos, conciliação de medicamentos e acompanhamento farmacoterapêutico (CFF, 2016).

A gestão de condição de saúde é um programa de gestão focado em uma doença em específico, cujo objetivo é garantir o seguimento das diretrizes clínicas para essa população. O rastreamento em saúde tem como objetivo a identificação

de indivíduos com doenças que ainda não obtiveram o diagnóstico, compactuando com a detecção e tratamento precoce das comorbidades. A educação em saúde que é um meio de transmitir as informações e práticas existentes, desenvolvendo responsabilidade em todos os envolvidos (CFF, 2016).

O manejo de problema de saúde autolimitado, também está inserido no cuidado farmacêutico. E, esse é classificado como uma doença aguda, pouco grave, que desencadeia uma reação orgânica, com sinais e sintomas presentes, porém pode ser tratada, de forma segura e efetiva, com medicamentos cuja dispensação não exija prescrição médica. A dispensação não se limita a simples entrega do medicamento ao paciente, mas sim em propiciar acesso seguro e adequado ao medicamento, transmitindo as orientações necessárias a ele. (CFF, 2016).

Dentre os cuidados farmacêuticos, a revisão farmacoterapêutica requer uma abordagem mais complexa, ela se baseia na análise técnica dos medicamentos prescritos para o paciente e tem como objetivo, resolver problemas relacionados à farmacoterapia otimizar a terapia farmacológica, identificar reações adversas, baixa adesão, terapia adicional, erros de dosagem, interações e incompatibilidade medicamentosas. Na avaliação farmacoterapêutica é importante realizar a monitorização dos medicamentos, que envolve técnicas e análises farmacêuticas, farmacocinéticas, farmacodinâmicas, com o objetivo da individualização da dose para cada paciente (CFF, 2016).

Com a meta de otimizar a terapia farmacológica pode-se realizar a conciliação de medicamentos, a qual consiste na elaboração de uma lista de medicamentos atualizados continuamente pelo paciente, especialmente quando o mesmo percorre diferentes níveis de atenção, com objetivo de prevenir erros relacionados a farmacoterapia. (CFF, 2016).

Como forma de obter resultados positivos dos desfechos no cuidado farmacêutico, o farmacêutico deve efetuar o acompanhamento farmacoterapêutico do paciente, baseado nas visitas/consultas de avaliação, identificando problemas relacionado à farmacoterapia, analisando as causas, realizando intervenções documentadas visando a otimização da terapia medicamentosa, reduzindo riscos à saúde. E, esse serviço consiste em uma continuidade do cuidado provido pelo farmacêutico (CFF, 2016).

Segundo o Guia de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar e Serviço de Saúde elaborado pela Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH), as

prescrições médicas devem ser analisadas pelo farmacêutico, em relação aos seus componentes, quantidade, qualidade, compatibilidade, interações, possibilidade de reações adversas e estabilidade de medicamentos, entre outros aspectos relevantes (SBRAFH, 2020).

O farmacêutico clínico tem habilidade para atuar em todas as partes do processo que envolve o cuidado do paciente. Em relação a farmacoterapia, este profissional pode contribuir desde a avaliação da prescrição, dispensação, administração, monitoramento de reações adversas e da efetividade dos medicamentos prescritos, garantindo o uso apropriado e seguro dos medicamentos (FERRACINI; BORGES FILHOS, 2011).

Ele deve estar integrado à equipe interdisciplinar, acompanhando diariamente o paciente, buscando agregar com seus conhecimentos farmacológicos na qualidade do trabalho assistencial. Também é possível verificar a promoção e recuperação da saúde, e prevenção da doença, uma vez que a maioria dos erros de medicação ocorre durante a fase de prescrição e no processo de administração do medicamento (PATANWALA et al., 2010).

O *Clinical Pharmacy and Pharmacology Section* da *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) e o *Critical Care Practice and Research Network* da *American College of Clinical Pharmacy* (ACCP) classificaram as atividades do farmacêutico clínico em avaliar a farmacoterapia prescrita de cada paciente baseado no modelo de assistência farmacêutica, avaliar sua efetividade, prevenir, documentar problemas relacionados à farmacoterapia, erros de medicação, realizar monitoramento farmacocinético e farmacodinâmico, participar da elaboração de relatórios de agências de acreditação, comitês institucionais e programas, participar das visitas de avaliação do paciente, fornecer comunicado por escrito de recomendações e informações sobre medicamentos, revisar o histórico de medicamentos, auxiliar na preparação de protocolos e guias de cuidados, facilitar discussões sobre o tratamento com paciente/familiar (RUDS; BRANDL, 2000; KANE et al, 2003).

A American Society of Health-System Pharmacist (ASHP) exprimi que o modelo de cuidados paliativos evoluiu muito, assim como o potencial de cada membro de equipe, devido ao aumento das oportunidades para treinamento especializado e certificado. É evidente a contribuição do farmacêutico nos cuidados paliativos e cuidados de suporte além de seu papel original que destina à

distribuição e composição de medicamentos. Porém seu papel vai muito além disso, envolvendo a atividade clínica do farmacêutico que pode variar dependendo da instituição e seu serviço pode ser fornecido direta ou indiretamente ao paciente (ASHP, 2002).

O farmacêutico nos cuidados paliativos tem como papel primordial na revisão da farmacoterapia do paciente desde sua admissão até sua alta hospitalar, avaliando e realizando a conciliação de novas internações. Este cuidado exige uma compreensão completa da fisiopatologia, doenças comuns limitantes da vida e seus correspondentes sintomas para identificar problemas relacionados a farmacoterapia (ASHP, 2002).

Deve estar familiarizado com os medicamentos usados para aliviar o sofrimento e equilibrar o risco benefício de uma determinada terapia medicamentosa crítica, avaliando os sintomas, problemas relacionados à farmacoterapia, eventos adversos a medicamentos, contraindicações, farmacologia, farmacocinética, farmacodinâmica, interações e incompatibilidade de medicamentos, mitigação dos riscos de uso dos opioides e monitoria laboratorial. O farmacêutico pode trazer uma diversidade de conhecimentos essenciais para equipe de cuidados paliativos, fornecendo uma farmacoterapia que suporta melhores resultados para o paciente (ASHP, 2002).

1.3. CUIDADOS PALIATIVOS

O termo "*palliare*" tem origem no latim e significa proteger, amparar, cobrir, abrigar, ou seja, a perspectiva do cuidar e não somente curar (MELO, 2004). A filosofia dos cuidados paliativos começou na antiguidade. Na idade média era comum achar *hospices* (hospedarias, em português) que abrigavam doentes, famintos, mulheres em trabalhos de parto, pobres, órfãos e leprosos. Essa forma de acolhimento tinha como característica o acolhimento, alívio do sofrimento e proteção, mais do que a busca da cura (ANCP, 2020).

Em 1967, na Inglaterra, Cicely Saunders, graduada como enfermeira, assistente social e médica, fundou o *St.Christopher's Hospice* e iniciou o primeiro serviço a oferecer cuidado integral ao paciente. A médica inglesa sempre foi de encontro a medicina tradicional dizendo, "ainda há muito a fazer" quando a medicina tradicional dizia que "não há mais nada a fazer" (ANCP, 2020).

O conceito de cuidado paliativo definido em 1990 e atualizado em 2002 segundo a Organização Mundial da Saúde é que os:

Cuidados paliativos consistem na assistência promovida por uma equipe interdisciplinar, que objetiva a melhoria da qualidade de vida do paciente e seus familiares, diante de uma doença que ameace a vida, por meio da prevenção e alívio do sofrimento, da identificação precoce, avaliação impecável e tratamento de dor e mais sintomas físicos, sociais, psicológicos e espirituais, enfocando o paciente de uma forma integral num momento de enfrentamento da finitude pela impossibilidade de cura (WHO, 2002, p.84).

A *The World Health Organization (WHO) and the U.S. Department of Health and Human Services* definem os princípios dos cuidados paliativos em uma abordagem centrada nos cuidados do paciente e da família, com objetivo de maximizar a qualidade de vida e minimizar o sofrimento. O *National Consensus Project for Quality Palliative Care of the National Quality Forum (NQF)*, descreve cuidados paliativos como os cuidados centrado no paciente e em sua família, otimizando a qualidade de vida, prevenindo e tratando o sofrimento ao longo da continuidade da doença, abordando aspectos físicos, intelectuais, emocionais, sociais e espirituais, facilitando a autonomia do paciente e acesso à informação sobre seu estado de saúde e escolha (ASHP, 2016).

O NQF ainda inclui no cuidado a colaboração profissional e familiar, disponibilidade de serviço especializado e prestação de cuidados de uma equipe interdisciplinar. O *The continuum of care provided by palliative care pharmacists* incorpora conceitos de que os cuidados curativos e paliativos podem coexistir e que os cuidados paliativos é uma extensão dos cuidados que ocorre quando o tratamento curativo não faz mais parte do plano terapêutico do paciente (ASHP, 2016).

De acordo com o *The Hospice Information Service* do St. Christopher's Hospice, em Londres, existem mais de 7.000 *hospices* ou serviços de cuidados paliativos em mais de 90 países em todo o mundo. Na América Latina existe um total de 922 serviços de cuidados paliativos, o que significa 0,163 unidade de cuidados paliativos a cada 100.000 habitantes (ALCP, 2012). No Brasil, apesar dos dados não serem oficiais, existem cerca de 30 serviços de cuidados paliativos (FIGUEIREDO, 2020).

A história natural do câncer avançado se divide em três fases: crise, crônica e terminal (SILVA, 2016). A fase de crise refere-se ao lapso em que ocorre a percepção do paciente de que algo está acontecendo, mas ainda não está claro para ele e para a família, havendo a necessidade de investigação e posterior discussão. É uma fase de reajuste aos sinais e sintomas característicos da doença e da definição do plano terapêutico indicado. A fase crônica refere-se ao lapso entre o diagnóstico da doença, podendo esse período ser mais curto ou longo até o momento da fase terminal, quando aparecem as questões relacionadas à inevitabilidade da morte: separação, tristeza, resolução do luto e retomada de uma vida familiar depois da perda (ROLLAND, 1995).

Cada uma dessas fases exige, de certa forma, diversas maneiras de enfrentar a finitude de modo a minimizar o sofrimento e a dor que a condição da doença impõe. Um enfrentamento funcional favorece o espaço para o questionamento aberto e a redefinição das tarefas desempenhadas pelos envolvidos que possibilite a adequação às exigências de cada etapa do processo de adoecimento. Um enfrentamento disfuncional pode levar à resistência às mudanças e à desestabilização e, na fase terminal, pode conduzir à não aceitação do contexto da finitude, levando o paciente e seus familiares a experimentar um sofrimento ainda maior (SILVA, 2016).

A terminalidade de vida é definida quando se esgotam as possibilidades de resgate das condições de saúde e a possibilidade de morte próxima parece inevitável e previsível. A assistência ao paciente e à família deve contemplar todas as etapas da doença terminal com o objetivo de proporcionar alívio ao sofrimento e evitar medidas fúteis diante da irreversibilidade da doença (MARENGO; FLÁVIO; SILVA. 2009)

Quando a ciência não consegue fornecer nenhum tipo de recurso terapêutico para promover o processo de cura do paciente, que por sua vez se encontra em estado de fragilidade e limitação, a importância dos cuidados paliativos se torna essencial. No entanto, é necessário desenvolver uma forma específica de cuidar, fazendo com que a equipe de saúde elabore ações que minimizem o sofrimento e desconforto do paciente, melhorando assim sua qualidade de vida (ARAÚJO; SILVA 2012).

Para estes pacientes, os cuidados prestados deixam de ser curativos e passam a ser paliativos, cujo foco principal é a qualidade de vida do paciente,

através do alívio da dor e outros sintomas apresentados em decorrência da doença de base (FOLEY; ARBIT, 1989; WHO, 2003).

No Brasil cerca de 24,5% a 46,6% dos pacientes oncológicos não tem sua dor controlada adequadamente, diante dessa situação o Brasil se classifica em segundo lugar dos países da América Latina em que os pacientes oncológicos mais sentem dor. A dor oncológica afeta 25 a 30% dos pacientes na fase inicial da doença, 50% em estágios variados do câncer e 70 a 90% daqueles que apresentam um estágio avançado (CUNHA; REGO, 2015, OLIVEIRA; PALMA; CUNHA, 2016)

O consumo de opioides no Brasil, como a morfina, é de 7,8 mg por pessoa/ano, uma das menores taxas mundiais, a quantidade ideal para analgesia plena seria de 192,9 mg, quase 25 vezes mais, isso demonstra que a população brasileira não tem um bom acesso ao tratamento adequado (ANCP, 2020)

Cerca de 75% dos pacientes oncológicos em sua finitude experimentam dor, muitas vezes pela própria evolução da doença ou efeitos adversos a medicamentos em associação com sintomas como anorexia, constipação, náuseas e/ou vômitos, dispneia, ansiedade, depressão, confusão mental, insônia. As manifestações podem estar relacionadas à invasão tumoral, como também aos efeitos adversos do tratamento em alguns tipos de câncer (LEITE; NOGUEIRA; TERRA, 2015; PIACENTINI; MENEZES, 2012).

A Organização Mundial da Saúde sugere que a padronização do tratamento analgésico da dor seja realizada através da escada analgésica, baseada em quatro degraus de acordo com a intensidade de dor do paciente. O primeiro degrau classificado em dor leve recomenda-se o uso de analgésicos simples como; dipirona e paracetamol, anti-inflamatórios. O segundo degrau chamado de dor moderada, sugere opioides fracos como; tramadol e codeína, que podem ser associados a analgésicos simples e anti-inflamatórios. O terceiro degrau é a da dor intensa para o qual a recomendação é de opioides fortes, como; morfina, metadona, fentanil, oxicodona, associados ou não a analgésicos simples e anti-inflamatórios (WHO, 2019).

A dor é de grande intensidade nos pacientes oncológicos. Nos casos avançados ela ocorre em 50% a 75% dos pacientes apresentam mais de um tipo de dor. Com base no Primeiro Consenso Nacional de Dor Oncológica, os analgésicos opioides devem ser a base do tratamento da dor oncológica (SOARES, 2003).

Quando os sintomas de final de vida são intratáveis ou refratários a todos os tratamentos convencionais que agem no controle da dor e a condição clínica do paciente traga um sofrimento intenso, que a morte seja possível dentro de horas e acabam interferindo de maneira negativa na sua qualidade de vida, é o momento estabelecer o conceito de sedação paliativa, para que todo esse sofrimento seja cessado e o paciente tenha um processo sereno de morrer (MENEZES;FIGUEIREIDO, 2019).

A sedação paliativa pode ser classificada como sedação superficial, profunda, intermitente e contínua, primária e secundária de acordo com as indicações e condições clínicas do paciente. A classe de medicamentos mais usadas na sedação paliativa é a dos benzodiazepínicos, entre eles, o mais usado é o midazolam, de fácil titulação da dose, rápido início de ação, meia vida de eliminação curta e a existência de antagonista específico, como o flumazenil, podendo ser combinado com outros fármacos. A monitorização é importante na sedação paliativa, para verificar o conforto do paciente e ajuste dos eventos adversos, monitorização de pressão arterial, temperatura e frequência cardíaca devem ser suspensos, com a finalidade de evitar o sofrimento e estresse psicológico e espiritual da família (MENEZES; FIGUEIREIDO, 2019).

Para os cuidados paliativos, a dor espiritual e familiar também é relevante. Não há dúvida da importância desse aspecto nos cuidados dos pacientes, embora ainda haja questionamentos a respeito de como acessar a dimensão espiritual do ser humano e em que consiste o bom cuidado espiritual. No Brasil, a maioria da população apresenta crenças religioso-espirituais e considera isso muito importante no enfrentamento da finitude. Estudos com pacientes internados demonstraram que 77% gostariam que esses valores fossem considerados pelos médicos e 48% gostariam, inclusive, que seus médicos orassem com eles (PESSINI, 2010).

Os estudos sobre o cuidado farmacêutico têm crescido nos últimos anos, sendo que este se destaca entre a equipe de gestão hospitalar por existir uma atuação efetiva no paciente. Os estudos nessa área se tornam escassos quando se aborda os cuidados paliativos oncológicos. Dessa forma torna-se importante analisar o cuidado farmacêutico realizado nos pacientes em cuidados paliativos oncológicos através da quantificação e classificação dos problemas relacionados à farmacoterapia, causas, intervenções, aceitabilidade e desfecho das intervenções nessa população.

2. OBJETIVO

2.1. OBJETIVO GERAL

- Analisar o cuidado farmacêutico realizado nos pacientes hospitalizados e em cuidados paliativos oncológicos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar e caracterizar os problemas relacionados à farmacoterapia; causa dos problemas; aceitabilidade e desfecho;
- Relatar as intervenções farmacêuticas realizadas;
- Comparar os principais medicamentos com os problemas relacionados à farmacoterapia.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. DELINEAMENTO, PERÍODO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Este foi um estudo descritivo, observacional e individuado, a partir dos dados secundários de um serviço de cuidado farmacêutico realizado em uma instituição oncológica de Londrina, Paraná. Os dados foram coletados no período de 1º de março de 2017 até 30º de novembro de 2017.

Foram selecionados todos os pacientes hospitalizados de uma unidade de cuidados paliativos oncológicos do Hospital do Câncer de Londrina que receberam o cuidado farmacêutico no período de estudo.

3.2. LOCAL DO ESTUDO

O Hospital do Câncer de Londrina é uma instituição filantrópica localizada no norte do Paraná, na cidade de Londrina, que figura entre os principais hospitais oncológicos do país. Com uma infraestrutura que atende pacientes de mais de 220 municípios do Paraná, a instituição, em 2017, atendeu mais de 42 mil pacientes, resultando em mais de 800 mil atendimentos realizados durante o ano, média de 65 mil atendimentos ao mês.

Em relação a sua estrutura é composta por UTI adulto e pediátrica, centro cirúrgico, cuidados paliativos, atendimento ambulatorial e internação, tomografia, radioterapia e quimioterapia.

O estudo foi realizado na unidade de cuidados paliativos do hospital, o qual possui capacidade para 10 pacientes. O hospital tem uma história de pioneirismo na oferta dos cuidados paliativos. Há dez anos a instituição iniciou o serviço e em julho de 2016 inaugurou uma unidade própria de cuidados paliativos. A unidade se diferencia por ser parecida com um ambiente familiar, com área de lazer, churrasqueira, sala de televisão, flexibilidade de visitas, possibilidade de alimentos trazidos pela família, presença de crianças e pet terapia.

3.3. CUIDADO FARMACÊUTICO

O estudo foi baseado no serviço de cuidado farmacêutico realizado pela equipe de quatro residentes do segundo ano de Farmácia Hospitalar e Clínica da Universidade Estadual de Londrina, sob supervisão de uma farmacêutica, especialista em farmácia clínica em terapia intensiva, pelo Hospital Sírio Libanês. A residência contemplava um estágio de 60 dias para cada residente, atuando de segunda a sexta-feira das 8:00 às 17:00, em um hospital de referência em cuidados paliativos oncológicos.

Para o processo de cuidado farmacêutico foi realizado o raciocínio clínico centrado no paciente em cuidados paliativos oncológicos, para os quais era realizada a anamnese farmacêutica e verificação de parâmetros clínicos, coleta de dados, revisão da farmacoterapia, conciliação de medicamentos, acompanhamento farmacoterapêutico, visitas clínicas, identificação e proposta de resolução dos problemas relacionados à farmacoterapia (PRFs), por meio da proposição do plano de cuidado a fim de identificar, prevenir e resolver problemas relacionados à farmacoterapia.

As informações dos pacientes que serviram de base para a tomada de decisão foram obtidas de prontuário eletrônico (*Tasy*[®]), exames laboratoriais via sistema (*Sabin*[®]) e formulário dos cuidados farmacêuticos individual, adaptado do formulário para realização de consulta farmacêutica de cuidado farmacêutico na atenção básica do Ministério da Saúde, o qual continha informações referente a histórico de saúde, idade, dados antropométricos, hipótese diagnóstica, sinais vitais, exames laboratoriais, prescrição médica diária e evolução farmacêutica.

Após essa etapa de captação de dados e informações, era realizada a avaliação farmacoterapêutica de cada paciente. Durante esse processo de avaliação, os residentes tiveram acesso às seguintes bases de dados: *Micromedex*[®], *UptoDate*[®], *SciELO*[®], *Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*[®], e diretrizes brasileiras e internacionais. Nessa etapa foi avaliada a indicação do medicamento, dose, posologia, via de administração, interações medicamentosas, incompatibilidades, estabilidade de fármacos, aprazamento adequado, diluição, tempo de infusão, duplicidade medicamentosa, contagem de dias de antimicrobianos, profilaxia por úlcera de estresse, profilaxia para tromboembolismo venoso e tromboembolismo pulmonar.

Todas as informações que não estava em conformidade com as diretrizes e protocolos institucionais, eram documentadas e discutidas com a equipe. Na visita interdisciplinar realizada com a equipe do hospital, a intervenção farmacêutica validada era proposta, agora com um olhar holístico, levando em consideração o estado clínico, psicológico e espiritual do paciente. Após a realização de intervenção farmacêutica era verificado, através de evolução em prontuário e conversa com o prescritor, se a intervenção tinha sido implantada e a documentava.

3.4. COLETA DE DADOS

Os dados para realização do presente estudo foram extraídos dos formulários utilizados para o cuidado farmacêutico individual da residência em Farmácia Clínica da Universidade Estadual de Londrina, que continham todas as informações necessárias para a realização da análise e caracterização das intervenções farmacêuticas utilizando a *Classification for Drug Related Problems* desenvolvida pela *Pharmaceutical Care Network Europe Association* (PCNE) em sua versão 9.0 de 2019 (PCNE, 2019).

A classificação nos domínios do PCNE foi realizada por três farmacêuticos clínicos. Dois farmacêuticos clínicos, independentemente, realizaram a classificação dos itens do PCNE em planilha eletrônica no *software Microsoft Office Excel®*, versão 2019. Um terceiro farmacêutico clínico agrupou as planilhas e resolveu as divergências encontradas e realizou o parecer final.

3.5. VARIÁVEIS DO ESTUDO

A caracterização e descrição dos pacientes incluídos foram possíveis através do conjunto de variáveis sociodemográficas e classificação de acordo com aos domínios do PCNE. Considerou para avaliação as seguintes variáveis:

3.5.1. Variáveis demográficas

- Idade:

Categorizadas nas faixas etárias:

- 20 a 49 anos;
- 50 a 59 anos;
- 60 a 79 anos
- 80 a 99 anos
- Sexo:
 - Masculino;
 - Feminino.

3.5.2. Classificação PCNE

- Problemas relacionados à farmacoterapia
- Causas dos problemas relacionados à farmacoterapia
- Intervenções farmacêuticas realizadas
- Aceitabilidade das intervenções farmacêuticas
- Desfecho das intervenções farmacêuticas

O presente estudo não fará distinção entre PRFs real e potencial, ambas as classificações estão presentes na classificação da variável.

Classificação completa de todas as variáveis utilizadas no estudo disponíveis no Anexo I.

3.6. COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Este estudo obedeceu a todos os preceitos éticos relacionados a pesquisa com seres humanos, conforme Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. O estudo foi autorizado pela instituição coparticipante para a realização da pesquisa no Hospital do Câncer de Londrina e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina (CAAE: 11939019.0.0000.5231) (Anexo II).

3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística utilizou-se do programa *software Microsoft Office Excel®*, versão 2019. A análise descritiva foi realizada por meio da apresentação das variáveis em média, desvio padrão, porcentagem, valores relativos e valores absolutos. Os resultados foram obtidos através de fórmulas, filtros e classificações presentes no *Microsoft Office Excel®*.

4. RESULTADOS

A população de estudo foi constituída de 210 pacientes. Com relação aos dados sociodemográficos, observou-se um número maior de pacientes do sexo masculino (n=122; 58%). Uma predominância é observada na faixa etária de 60-69 anos (n=64; 30,4%), seguida da faixa etária 70-79 anos (n=43; 20,4) (Tabela 2). A média de idade encontrada foi de $68,3 \pm 11,9$ anos e $65,4 \pm 13,2$ anos para sexo masculino e feminino, respectivamente. A idade mínima obtida no estudo foi de 27 anos enquanto a máxima foi de 93 anos.

Tabela 2 - Caracterização do sexo e faixa etária dos pacientes, unidade de cuidados paliativos oncológicos, no período de março a novembro de 2017 (N=210).

Faixa etária (anos)	Número de pacientes por sexo		N (%)
	Feminino	Masculino	
20-49	15	3	18 (8,5)
50-59	15	27	42 (20,0)
60-69	26	38	64 (30,4)
70-79	14	29	43 (20,4)
80-99	18	25	43 (20,4)

Fonte: Autor próprio.

Foram avaliadas 1.119 prescrições médicas no período de estudo, com média de $124,3 \pm 9,1$ prescrições por mês, obtendo uma frequência relativa de 5,3 prescrições avaliadas por paciente, somando um total de 1.724 medicamentos, tendo a média de $8,9 \pm 4,8$ medicamentos por paciente.

Dentre os pacientes avaliados, os tipos de câncer que prevaleceram foram; câncer de estômago (n=23; 10,9%), pulmão (n=22; 10,4%), colorretal (n=13; 6,1%), próstata (n=13; 6,1%) e mama (n=11; 5,2%). O total de óbitos na unidade durante o período foi 101 (48%).

O processo de cuidado farmacêutico identificou 157 problemas relacionados à farmacoterapia. Destes, em 155 foram realizadas intervenções farmacêuticas, sendo que 109 foram aceitas, obtendo uma taxa de aceitação de 70,1%. Cerca de 13,8% das prescrições avaliadas continham pelo menos um PRF.

Os principais problemas relacionados à farmacoterapia encontrados foram evento adverso a medicamento (n=111; 70,7%), seguido dos sintomas não tratados (n=21; 13,3%). E em terceiro o efeito do tratamento medicamentoso inefetivo, quando por algum problema relacionado à farmacoterapia o efeito do medicamento

era diminuído, prevalecendo os sintomas alvo do tratamento, comprovando sua ineficácia terapêutica (n=15; 9,5%) (Tabela 3).

Em relação aos eventos adversos a predominância é do risco de toxicidade aumentado devido a biodisponibilidade do medicamento, resultante de interações medicamentosas (Tabela 3) ou a dosagem acima da terapêutica recomendada pelas diretrizes de acordo com a função renal (Tabela 5).

Tabela 3 - Classificação dos problemas relacionados à farmacoterapia, segundo PCNE, unidade de cuidados paliativos oncológicos, março a novembro de 2017 (N=157).

Problemas relacionados à farmacoterapia	N	%
Evento adverso a medicamento	111	70,7
Sintomas não tratados	21	13,3
Efeito do tratamento medicamentoso inefetivo	15	9,5
Problema com relação custo-efetividade do tratamento	4	2,5
Problema pouco claro, mais esclarecimentos necessários	4	2,5
Tratamento medicamentoso desnecessário	2	1,2

Fonte: Autor próprio.

Certos medicamentos quando prescritos juntos podem causar interações medicamentosas, afetando sua efetividade terapêutica, como pode ser observado na tabela abaixo, podendo vir a causar um evento adverso para o paciente. (Tabela 4).

Tabela 4 - Principais interações medicamentosas, na unidade de cuidados paliativos oncológicos, março a novembro de 2017.

Interação medicamentosa	Potencial PRFs
Haloperidol x Metoclopramida	Risco de efeito extrapiramidal
Quetiapina X Carbamazepina	↑Toxicidade da Carbamazepina
Bromoprida x Clonazepam x Morfina	Risco de depressão respiratória
Ibuprofeno x Dexametasona	Risco de sangramento gastrointestinal
Carvedilol x Doxazosina	Risco de hipotensão aumentado
Heparina x Enoxaparina	Risco de sangramento aumentado
Octreotide x Haloperidol	Risco de parada cardiorrespiratória

Fonte: Micromedex®

Por meio da revisão da farmacoterapia foi possível encontrar medicamentos que estavam acima da dose terapêutica, esses medicamentos poderiam causar nefrotoxicidade, efeito extrapiramidal e diarreia (Tabela 5).

Tabela 5 - Medicamentos com doses acima da terapêutica conforme função renal na unidade de cuidados paliativos oncológicos, março a novembro de 2017.

Medicamento	Potencial PRFs
Piperacilina + Tazobactan	Risco de nefrotoxicidade
Bromoprida	Risco de efeito extrapiramidal
Meropenem	Risco de nefrotoxicidade
Clindamicina	Diarreia, Colite pseudomembranosa

Fonte: Micromedex®

A classificação das principais causas dos problemas relacionados à farmacoterapia foram a interação medicamentosa (n=72; 45,8%), seguido da sobredose (n=41; 26,1%) (Tabela 6).

Se no momento da avaliação farmacoterapêutica o paciente estivesse apresentando sintomas de uma comorbidade não tratada ou fazia uso contínuo de medicamentos que não estavam prescritos, era classificado como nenhum tratamento medicamentoso ou tratamento incompleto (n=22; 14%)(Tabela 6).

Tabela 6 - Classificação das causas dos problemas relacionados à farmacoterapia, segundo PCNE, unidade de cuidados paliativos oncológicos, março a novembro de 2017.

Causa dos problemas relacionados à farmacoterapia	N	%
Interação medicamentosa	72	45,8
Sobredose	41	26,1
Nenhum tratamento medicamentoso ou tratamento incompleto	22	14,0
Terapia medicamentosa contraindicada	5	3,1
Terapia medicamentosa duplicada	3	1,9
Muitos medicamentos prescritos para mesma indicação	3	1,9
Subdose	2	1,2
Informações necessárias não fornecidas	2	1,2
Alvo terapêutico não atingido	2	1,2
Sem indicação de terapia medicamentosa	1	0,6
Terapia medicamentosa inadequada	1	0,6
Posologia medicamentosa inadequada	1	0,6
Outra causa	1	0,6

Fonte: Autor próprio

As principais intervenções realizadas foram de dosagem alterada (n=41; 26,1%), seguida da intervenção de terapia medicamentosa suspensa, sendo indicada quando a medicação não era segura (n=34; 21,6%) e da terapia medicamentosa iniciada (n=21; 13,3%) (Tabela 8).

As intervenções de dosagem alterada foram realizadas com o aumento ou diminuição da dose do medicamento, quando a terapia medicamentosa não de acordo com a condição clínica do paciente (Tabela 9).

Tabela 7 - Classificação da intervenção farmacêutica, segundo PCNE, unidade de cuidados paliativos oncológicos, março a novembro de 2017.

Intervenção Farmacêutica	N	%
Dosagem alterada	41	26,1
Terapia medicamentosa suspensa	34	21,6
Terapia medicamentosa iniciada	21	13,3
Terapia medicamentosa alterada	15	9,5
Prescritor informado	13	8,2
Intervenção proposta ao prescritor	7	4,4
Instruções de uso do medicamento alterada	5	3,1
Intervenção discutida com o prescritor	4	2,5
Sem intervenção	2	1,2
Outra Intervenção	15	9,5

Fonte: Autor próprio

Tabela 8 - Dose alterada dos medicamentos prescritos, unidade de cuidados paliativos oncológicos, março a novembro de 2017.

Dose prescrita	Dose alterada após intervenção
Ranitidina 150 mg 12/12 horas	Ranitidina 150 mg 1x ao dia
Meropenem 500 mg 8/8 horas	Meropenem 1g 12/12 horas
Bromprida 20 mg 12/12	Bromoprida 5 mg 12/12
Ranitidina 50 mg 8/8	Ranitidina 50 mg 12/12
Meropenem 2g 8/8 horas	Meropenem 1g 8/8 horas
Piperacilina+Tazobactan 4,5 g 6/6 horas	Piperacilina+Tazobactan 2,25 g 6/6 horas

Fonte: Autor próprio.

A taxa de aceitabilidade das intervenções farmacêuticas proposta foi de 70,1%. As intervenções não aceitas, atingiram um percentual de 19,8%, as intervenções propostas de aceitação desconhecida somaram 9,6%. Houve relato

de apenas duas intervenções que não foram propostas para a equipe médica, devido a indisponibilidade dos prescritores no momento da intervenção (Tabela 10).

Tabela 9 - Classificação da aceitabilidade, segundo PCNE, unidade de cuidados paliativos oncológicos, março a novembro de 2017.

Aceitabilidade	N	%
Intervenções aceita	109	70,1
Intervenções não aceita	31	19,8
Intervenções proposta, aceitação desconhecida	15	9,6
Intervenção não proposta	2	0,5

Fonte: Autor próprio

Como forma de avaliar o desfecho das intervenções farmacêuticas na avaliação geral do estudo, podemos observar que problema resolvido (n=107; 68,1%) foi o desfecho predominante, seguido do desfecho do problema desconhecido (n=23; 14,6%) e não há necessidade ou possibilidade de resolver o problema (n=17; 10,8%), (Tabela 11).

Tabela 10 - Classificação dos desfechos das intervenções farmacêuticas, segundo PCNE, unidade de cuidados paliativos oncológicos, março a novembro de 2017.

Desfecho da intervenção farmacêutica	N	%
Problema resolvido	107	68,1
Desfecho do problema desconhecido	23	14,6
Não há necessidade ou possibilidade de resolver problemas	17	10,8
Problema não resolvido, falta de cooperação do prescritor	9	5,7
Problema não resolvido, intervenção não efetiva	1	0,6

Fonte: Autor próprio

5. DISCUSSÃO

Com a prática do cuidado farmacêutico, o farmacêutico clínico é um profissional elementar na composição de uma equipe de cuidados paliativos em oncologia, garantindo o uso apropriado e seguro dos medicamentos, tornando a terapia medicamentosa efetiva, minimizando o sofrimento e desconforto do paciente, melhorando assim sua qualidade de vida (PEREIRA, 2008)

O presente estudo analisou o cuidado farmacêutico realizado nos pacientes em cuidados paliativos oncológicos, traçando o perfil sociodemográfico e identificando os problemas relacionados à farmacoterapia, causas, intervenções, aceitabilidade e desfecho das intervenções.

O estudo demonstrou que em relação aos problemas relacionados à farmacoterapia, destacou-se o evento adverso a medicamento (70,7%) e que as causas dos problemas a que teve maior frequência foi a interação medicamentosa (45,8%). Em relação às intervenções farmacêuticas a que se manteve em primeiro lugar foi a alteração de dosagem (26,1%), obtendo uma taxa de aceitabilidade de 70,1%, resultando em 68,1% dos problemas resolvidos. Dessa forma, esses resultados demonstram a importância da presença do farmacêutico clínico nas visitas e avaliações interdisciplinares, a fim de evitar a ocorrência de eventos adversos a medicamentos e o fortalecimento dos cuidados farmacêuticos e a educação continuada em medicamentos da equipe, com atenção voltada a segurança da farmacoterapia do paciente.

Um estudo realizado nos Estados Unidos da América em pacientes sob tratamento oncológico, o qual tinha o objetivo de testar a viabilidade e eficácia do cuidado farmacêutico, avaliou 48 pacientes e identificou que 95% destes pacientes apresentavam problemas relacionados à farmacoterapia, que os mais comuns foi o tratamento medicamentoso desnecessário ou alternativa terapêutica mais segura disponível, seguido de sintomas não tratados e por último, dose do medicamento muito alta (NIGHTINGALE, et al. 2017).

No presente estudo foi possível identificar 157 problemas relacionados à farmacoterapia em 210 pacientes avaliados, destacando-se a ocorrência do evento adverso a medicamento (70,7%). Sales et al. (2016) verificaram que 88,7% dos pacientes oncológicos apresentam eventos adversos a medicamentos, os

pacientes oncológicos, podem apresentar riscos de desenvolver eventos adversos graves relacionado ao uso inadequado do medicamento, devido as classes farmacológicas usadas em sua terapia medicamentosa, das quais envolve, opioides, analgésicos, anti-inflamatórios, neurolépticos, anticonvulsivantes, classes que estão mais propícias a causarem interações medicamentosas.

Na maioria dos achados, os eventos adversos a medicamentos eram ocasionados por uma interação medicamentosa, que poderia trazer riscos à segurança do paciente causando sangramento gastrointestinal, lesão péptica, toxicidade do medicamento, aumento do intervalo QT, efeito extrapiramidal, hipotensão, retenção urinária, flebite, convulsão, depressão respiratória, hipocalemia, arritmia (SALES et al., 2016).

A interação medicamentosa é a causa mais encontrada nos problemas relacionado aos medicamentos descritos no presente estudo (45,8%). Em estudo realizado por Melgaço *et al.* (2011) que teve como objetivo avaliar o perfil farmacoterapêutico dos pacientes internados em clínica de cuidados paliativos oncológicos, foi encontrado 77,5% de interações medicamentosas em 258 prescrições analisadas.

O percentual encontrado para essa causa está relacionado com a prescrição de medicamentos constituintes de uma terapia adjuvante, que na farmacoterapia oncológica é utilizada como reforço analgésico, controle de reações adversas de opioides, controle de sintomas contribuintes para dor, ansiedade, insônia e depressão, que podem interagir entre si, promovendo a diminuição ou aumento da biodisponibilidade e de sua toxicidade, podendo ocasionar reações adversas a farmacoterapia, influenciando no desfecho da terapia medicamentosa (MELGAÇO et al., 2011).

A intervenção de dosagem alterada com 26,1%, pode ser explicada devido à falta de ajuste posológico conforme a função renal do paciente ou por si só a dose acima ou abaixo da terapêutica. Santos et al., (2020) avaliou o cuidado farmacêutico em uma unidade de terapia intensiva oncológica apresentou um achado de 33% de ajuste de dose de medicamentos, estando entre as principais intervenções farmacêuticas realizadas, o que corrobora os resultados obtidos no presente estudo.

No estudo de Costa (2014) realizado em uma unidade de terapia intensiva oncológica, a intervenção farmacêutica mais prevalente foi o ajuste de dose (23,62%), resultado também próximo ao encontrado nesta avaliação

Os medicamentos em sua maioria são excretados pelo menos parcialmente pelos rins, o que requer ajuste de dose para que seja evitado o aumento da biodisponibilidade e toxicidade. A farmacocinética dos medicamentos pode ser alterada devido ao quadro de insuficiência renal do paciente, para que isso não ocorra é necessário o ajuste de dose de acordo com a taxa de filtração glomerular do paciente, baseado no clearance de creatinina. Esses medicamentos sem ajustes posológicos podem afetar a segurança da terapia medicamentosa, causando falha terapêutica, aumentando o risco de reações adversas e principalmente nefrotoxicidade (COSTA; PEDROSO, 2011).

O percentual de aceitabilidade da equipe médica no presente estudo foi de 70,1%. Em um estudo que avaliou a implantação do serviço de farmácia clínica na unidade de terapia intensiva, a taxa de aceitação da equipe médica em relação as intervenções farmacêuticas foram de 68% (MAGALHÃES et al., 2016).

Outro estudo também em unidade de terapia intensiva oncológica, mostrou que a aceitabilidade foi de 80% (SANTOS et al. 2020), semelhantes aos do presente estudo.

Um projeto piloto de atenção farmacêutica, realizado no Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, foram realizadas intervenções farmacêuticas em 23 pacientes e foi obtido uma taxa de aceitação de 81% dos casos, sendo que o cuidado farmacêutico contribuiu para resolução de 79% dos problemas relacionados a farmacoterapia (SILVA et al., 2017).

Estudo envolvendo pacientes em tratamento oncológico verificou que o cuidado farmacêutico contribuiu para redução média de 45,5% dos problemas relacionados à farmacoterapia. Consolidando que tal atividade contribui de forma significativa para redução destes (NIGHTINGALE, et al. 2017).

Pode-se observar que dos problemas relacionados à farmacoterapia encontrados no estudo, 68,1% foram totalmente resolvidos com a intervenção do farmacêutico clínico no regime terapêutico do paciente, assegurando que o cuidado farmacêutico é elementar para uma terapia medicamentosa efetiva, e redução da incidência de PRFs e garantia da melhoria na qualidade das prescrições, reduzindo

a incidência de eventos adversos, agregando imensurável valor a promoção e recuperação da saúde, e prevenção da doença (SANTOS et al., 2020).

As principais limitações encontradas no referente estudo foram que nos cuidados paliativos oncológicos o principal objetivo é o conforto e bem-estar do paciente em sua finitude, portanto certas intervenções referenciadas não são indicadas e nem vantajosas. Para a tomada de decisão adequada deve ser levado em consideração o estado de saúde geral do paciente e uma conversa interdisciplinar visando respeitar a vontade do paciente e de sua família. Isso justifica a não efetividade e não aceitabilidade de certas intervenções propostas, outra limitação importante é a realização da coleta de dados a partir de dados secundários.

Por outro lado, como fortaleza, pode-se citar o uso da classificação de problemas relacionado a medicamentos do PCNE. A Classificação da PCNE é um instrumento confiável e validado mundialmente. Além disso, o resultado da classificação neste estudo foi validado por três farmacêuticos clínicos, independentemente. Ademais, o número de pacientes avaliados no estudo é significativo, considerando que a população avaliada no estudo é restrita e o período de estudo foi relativamente curto.

O cuidado farmacêutico é um serviço que busca garantir o uso apropriado e seguro dos medicamentos, tornando a terapia medicamentosa efetiva, minimizando o sofrimento e desconforto do paciente, melhorando assim sua qualidade de vida . Para isso o farmacêutico deve avaliar a prescrição médica, focado no uso e administração de medicamentos, evitando erros de medicação que possam causar danos ao paciente, diminuindo tempo de internação, mortalidade e custo.

De acordo com Sturaro (2009), uma ferramenta significativa para a redução de PRFs é o acompanhamento do farmacêutico, esse serviço torna a terapia medicamentosa mais efetiva e melhora a qualidade de vida do paciente, pois o cuidado farmacêutico consiste em garantir que a terapia medicamentosa dos pacientes esteja devidamente apropriada e que seja mais eficiente e segura (STURARO, 2009). Assim, a presença do farmacêutico clínico nas visitas e discussões interdisciplinares pode contribuir positivamente para a redução dos problemas relacionados à farmacoterapia, priorizando o uso apropriado e seguro dos medicamentos.

Investir no cuidado farmacêutico qualificado na terapia medicamentosa demonstra ser uma excelente escolha para a instituição hospitalar, com relação ao uso apropriado e seguro dos medicamentos, evitando problemas relacionados à farmacoterapia, assim compactuando com a melhoria da qualidade de vida do paciente.

Portanto é necessário que os farmacêuticos clínicos sejam inseridos nas visitas interdisciplinares, discutindo sobre a farmacoterapia aplicada ao paciente junto a equipe, validando a prescrição médica e fazendo parte da educação em saúde, orientando e esclarecendo dúvidas sobre medicamentos ao paciente, família e comunidade.

6. CONCLUSÃO

O estudo permitiu demonstrar os resultados do cuidado farmacêutico que cuidou de 210 pacientes em cuidados paliativos oncológicos, identificando 157 problemas relacionados à farmacoterapia e realizando 155 intervenções farmacêuticas nestes, com taxa de aceitabilidade de 70,1%.

Das intervenções farmacêuticas realizadas, 68,1% dos problemas foram totalmente resolvidos, demonstrando assim a importância do cuidado farmacêutico nas visitas interdisciplinares, com foco na otimização da terapia medicamentosa e com objetivo de evitar eventos adversos decorrente de problemas relacionados à farmacoterapia, garantindo o uso apropriado e seguro dos medicamentos, tornando a terapia medicamentosa efetiva, minimizando o sofrimento e desconforto do paciente e de sua família, melhorando assim a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- ALCP, **Atlas de Cuidados Paliativos en Latinoamérica, Internacional Association for Hospice and Palliative Care**, , 1ª ed. Houston: IAHPC Press, 2012.
- ANCP, Associação Nacional de Cuidados Paliativos, **História dos cuidados paliativos**. Disponível em: <<https://paliativo.org.br/cuidados-paliativos/historia-dos-cuidados-paliativos>>. Acesso em: 07 maio de 2020.
- ANCP, Associação Nacional de Cuidados Paliativos, **A subutilização de opioides no Brasil para dor crônica**. Disponível em: < <https://api-ordpress.paliativo.org.br/a-subutilizacao-de-opioides-no-brasil-para-dor-cronica/>>. Acesso em: 30 dez. de 2020.
- ARAÚJO, M.M.T.; SILVA, M.J.P. Communication strategies used by health professionals on caring for the patients under palliative care. **Rev. Esc. Enferm. USP**, São Paulo, v. 46, n.3, jun. 2012, Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0080-62342012000300014&script=sci_arttext&tIng=en>. Acesso em: 26 fev. 2020.
- ASHP, American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the pharmacist's role in hospice and palliative care. **American Journal of Health-System Pharmacists**, s.l., v.59, n.3, p.1770-73, set. 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12298116/>>. Acesso em: 06 jun. 2020
- ASHP, American Society of Hospital Pharmacists. ASHP guidelines on the pharmacist's role in palliative and hospice care. **American Journal of Health-System Pharmacists**, s.l., v.73, p.1351-67, set. 2016. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27543580>>. Acesso em: 06 jun. 2020.
- BRASIL, Ministério da Saúde. SIGTAP - **DataSUS [Internet]**. Consultar Procedimentos. 2019. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/>>. Acesso em: 20 out. 2020.
- CFF, Conselho Federal de Farmácia. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília, 2016. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/Profar_Arcabouco_TELA_FINAL.pdf>. Acesso em: 20 out. 2020.
- COSTA, L.S.; **Atuação do farmacêutico em unidade de terapia intensiva: Impacto da farmácia clínica no acompanhamento da terapia medicamentosa**. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) –Faculdade de Ciências Médicas Universidade Estadual de Campinas, Campinas, p. 91, 2014.
- COSTA, S.C.; PEDROSO, E.R.P.; A Prescrição de medicamentos para idosos internados em serviço de clínica médica: atualização, **Rev. Med. Minas Gerais**, Belo Horizonte: v.21, n.2, p.201-14, ago. 2011. Disponível em: < <http://rmmg.org/exportar-pdf/200/v21n2a13.pdf>>. Acesso em: 09 mar. 2020.

CUNHA, F.F.; REGO, L.P. Enfermagem diante da dor oncológica, **Rev. Dor [online]**, São Paulo, v.16, n.2, p.142-45 jun. 2015, Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-00132015000200142&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em 26 fev. 2020.

FERRACINI, F.; BORGES FILHO, W.M. **Farmácia Clínica: Segurança na Prática Hospitalar**. 1. ed. São Paulo: Atheneu; 2011.

FIGUEIREDO, M.T.A. **International Association for Hospice & Palliative Care News On-line. Regional News Brazil**. Disponível em: <http://www.hospicecare.com/news_letter2004/april04/page5.html>, acesso em: 20 jun. 2020.

FOLEY, K. ARBIT, E. **Cancer – principles and practice of oncology**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott, 1989.

GLOBOCAN, Global Cancer Observatory, **Cancer Tomorrow**. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/tomorrow/>>. Acesso em 10 fev. 2020.

INCA, Instituto Nacional do Câncer, **ABC do Câncer**. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/arquivos/comunicacao/livro_abc_3ed_8a_prova_final.pdf>. Acesso em: 10 out. 2019.

INCA. Instituto Nacional do Câncer, **Estadramento**. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/imprensa.asp?op=cv&id=54>>. Acesso em 11 jun. 2020.

INCA. Instituto Nacional do Câncer, **O que é Câncer?** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 05 set. 2019.

INCA. Instituto Nacional do Câncer, **Prevenção e Fatores de Risco**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-cao-cancer>>. Acesso em: 10 out. 2019.

KANE, S.L.; WEBER, R.J.; DASTA, J.F. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. **Intensive Care Med.**, Columbus, v.29, n.5, p.691-8, mar. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12665997>>. Acesso em 10 fev. 2020.

LEITE M.A.C.; NOGUEIRA, D.A.; TERRA F.S. Social and clinical aspects of oncological patients of a chemotherapy service. **Rev. Rene**, Ceará, v.16, n.1, p.38-45, fev 2015. Disponível em: <<http://www.periodicos.ufc.br/rene/article/view/2679>>. Acesso em 01 dez. 2019.

MAGALHÃES A.C.A.F et al., Avaliação da implantação do serviço de farmácia clínica na Unidade de Terapia Intensiva para contribuir na segurança do paciente, **Rev. Med. Minas Gerais**, v.26, n.5, p.16-22, 2016.

MARENGO, M.O.; FLÁVIO, D.A.; SILVA, R.H.A. Terminalidade de vida: bioética e humanização em saúde. **Medicina (Ribeirão Preto)**, Ribeirão Preto, v.42, n.3,

p.350-7, ago. 2009. Disponível em: < <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/231> >. Acesso em 01 dez. 2019.

MELGAÇO, T.B. et al. Polifarmácia e ocorrências de possíveis interações medicamentosas, **Rev. Paraense de Medicina**, Pará, v.25, n.1, jan/mar. 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0101-5907/2011/v25n1/a2585.pdf>>. Acesso em: 07 de fev. de 2020.

MELO, A.G.C. Cuidados Paliativos: Histórico e filosofia, disponível em: < http://www.oncoguia.com.br/dor/01_historico.asp>. Acesso em 22 de set. de 2020

MENEZES, M.S.; FIGUEIREDO M.G.M.C.A. O papel da sedação paliativa no fim da vida: aspectos médicos e éticos - Revisão, **Rev. Bras. Anestesiol.**, Campinas, v.69, n.1, fev. 2019. Disponível em< https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942019000100072&lng=en&nrm=iso&tlng=pt#:~:text=Seda%C3%A7%C3%A3o%20paliativa%20%C3%A9%20um%20procedimento,pr%C3%B3ximos%20do%20fim%20da%20vida>. Acesso em: 07 de fev. de 2020.

NIGHTINGALE, G. et al., Implementing a pharmacist-led, individualized medication assessment and planning (iMAP) intervention to reduce medication related problems among older adults with cancer. **J. Geriatr. Oncol.** v.8, n.4, p.296-302, jul. 2017.

OLIVEIRA, A.L; PALMA, S.N.; CUNHA, B.A.S. Manuseio da dor crônica em pacientes oncológicos pela equipe de enfermagem, **Rev. Dor [online]**, São Paulo v.17, n.3, p.219-22, set. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rdor/v17n3/pt_1806-0013-rdor-17-03-0219.pdf>. Acesso em: 07 de fev. de 2020.

OMS, Organização Mundial da Saúde, **Câncer mata 8,8 milhões de pessoas anualmente no mundo**. Disponível em <<https://nacoesunidas.org/oms-cancer-mata-88-milhoes-de-pessoas-anualmente-no-mundo/>>. Acesso em 10 de out. de 2019.

ONCOGUIA, Instituto Oncoguia. **Tratamentos do Câncer**, Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos/77/50/>>. Acesso em 17 de jun. de 2020.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde, **Folha Informativa – Câncer**. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094>. Acesso em 10 de out. de 2019.

PATANWALA, A.E. et al. A prospective observational study of medication errors in tertiary care emergency department. **Annals of Emergency Medicine**. Tucson, v.55, n.6., p 522-6. jun. 2010. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20074833/>>. Acesso em 10 de out. de 2019.

PCNE, Pharmaceutical Care Network Europe. **Classification for drug related problems, V.9.00**. Disponível em:

<https://pcne.org/upload/files/334_PCNE_classification_V9-0.pdf>. Acesso em: 30 de jan. de 2019.

PEREIRA I.R.L.; FREITAS O.; A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil, *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, São Paulo, v.44, n.4, dez. 2008. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322008000400006>. Acesso em 08 de jan. 2021.

PESSINI L. Espiritualidade e a arte de cuidar: o sentido da fé para a saúde. **O Mundo da Saúde**, São Paulo, v.34, n.4, p.457-65, 2010. Disponível em:

<http://www.saocamilo-sp.br/pdf/mundo_saude/79/457.pdf>. Acesso em: 30 de jan. de 2020.

PIACENTINI A.B.; MENEZES H. Recentes aspectos sobre a biologia do câncer e das metástases, *Rev. Saúde e Pesquisa*, Rio Claro, v.5, n.3, p.593-604 dez. 2012. Disponível em:

<<https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/2475/1818>>. Acesso em: 30 de jan. de 2020.

ROLLAND, J.S. **Doença crônica e o ciclo de vida familiar**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2.ed., 1995.

RUDS, M. I.; BRANDL K.M. Position paper on critical care pharmacy services. **Crit. Care Med.**, Chicago, v.28, n.11, p.3746-50, 2000. Disponível em: <

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11098984/>>. Acesso em: 30 de jan. de 2020.

SALES, T.L.S. et al. Evento adverso a medicamentos em pacientes oncológicos hospitalizados, **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, São Paulo, v.7, n.4, p.8-14, dez 2016. Disponível em:<

<http://www.v1.sbrafh.org.br/public/artigos/2016070401001022BR.pdf> >. Acesso em : 30 de jan. de 2020.

SANTOS, J.P et al., Cuidado farmacêutico em UTI oncológica, **Braz. J. Hea. Rev.**, Curitiba, v.3, n.3, p.5697-5704, jun. 2020.

SBRAFH, Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar, **Guia de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. São Paulo: Manole, 2.e.d, 2020.

SILVA, L.C.A. et al., Contribuições da atenção farmacêutica á pacientes em tratamento oncológico, **Rev. Investig. Bioméd.**, São Luís, v.9, n.2, p.216-22, 2017.

SILVA, S.M.A. Os cuidados ao fim de vida no contexto dos cuidados paliativos.

Revista Brasileira de Cancerologia, Rio de Janeiro, v.62, n.3, p.253-7, ago 2016.

Disponível em: < https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_62/v03/pdf/08-artigo-opiniaos-cuidados-ao-fim-da-vida-no-contexto-dos-cuidados-paliativos.pdf>. Acesso em : 30 de jan. de 2020.

SOARES, L.G.L. Dor em Pacientes com Câncer, **Sociedade de Anestesiologia do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, p.285-99, 2003.

STURARO, D., A importância do acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes onco-hematológico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.31,n.3, p.124, 2009.

WHO. World Health Organization. **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Geneva, [s.n.], 2003.

WHO. World Health Organization. **Model List of Essential Medicine 21st List**, Geneva, [s.n.], 2019.

WHO. World Health Organization. **National cancer control programs: policies and managerial guidelines**. Geneva, 2.e.d. 2002.

ANEXOS

Anexo 1 - Pharmaceutical Care Network Europe Association - Classification for Drug Related Problems V 9.00 (2019)

Classification for Drug related problems

V9.00

© 2003-2019 Pharmaceutical Care Network Europe Association

This classification can freely be used in Pharmaceutical Care Research and practice, as long as the PCNE association is informed of its use and results of validations. The classification is available both as a Word document and a PDF document.

Contact: info@pcne.org

This classification should be referred to as 'The PCNE Classification V 9.0'
With some adaptations, this version is backwards compatible with version 8.

The Problems

Primary Domain	Code V9.0	Problem
1. Treatment effectiveness There is a (potential) problem with the (lack of) effect of the pharmacotherapy	P1.1	No effect of drug treatment
	P1.2	Effect of drug treatment not optimal
	P1.3	Untreated symptoms or indication
2. Treatment safety Patient suffers, or could suffer, from an adverse drug event. <i>N.B. If there is no specific cause, skip Causes coding.</i>	P2.1	Adverse drug event (possibly) occurring
3. Other	P3.1	Problem with cost-effectiveness of the treatment
	P3.2	Unnecessary drug-treatment
	P3.3	<i>Unclear problem/complaint. Further clarification necessary (please use as escape only)</i>

The Causes (including possible causes for potential problems)

[N.B. One problem can have more causes]

	Primary Domain	Code V9.0	Cause
Prescribing & drug selection	1. Drug selection The cause of the (potential) DRP is related to the selection of the drug (by patient or health professional)	C1.1	Inappropriate drug according to guidelines/formulary
		C1.2	Inappropriate drug (within guidelines but otherwise contra-indicated)
		C1.3	No indication for drug
		C1.4	Inappropriate combination of drugs, or drugs and herbal medications, or drugs and dietary supplements
		C1.5	Inappropriate duplication of therapeutic group or active ingredient
		C1.6	No or incomplete drug treatment in spite of existing indication
		C1.7	Too many drugs prescribed for indication
	2. Drug form The cause of the DRP is related to the selection of the drug form	C2.1	Inappropriate drug form (for this patient)
	3. Dose selection The cause of the DRP is related to the selection of the dose or dosage	C3.1	Drug dose too low
		C3.2	Drug dose too high
C3.3		Dosage regimen not frequent enough	
C3.4		Dosage regimen too frequent	
C3.5		Dose timing instructions wrong, unclear or missing	
4. Treatment duration The cause of the DRP is related to the duration of treatment	C4.1	Duration of treatment too short	
	C4.2	Duration of treatment too long	
Disp	5. Dispensing The cause of the DRP is related to the logistics of the prescribing and dispensing process	C5.1	Prescribed drug not available
		C5.2	Necessary information not provided
		C5.3	Wrong drug, strength or dosage advised (OTC)
		C5.4	Wrong drug or strength dispensed
Use	6. Drug use process The cause of the DRP is related to the way the patient gets the drug administered by a health professional or other carer, despite proper dosage instructions (on label/list)	C6.1	Inappropriate timing of administration or dosing intervals
		C6.2	Drug under-administered
		C6.3	Drug over-administered
		C6.4	Drug not administered at all
		C6.5	Wrong drug administered
		C6.6	Drug administered via wrong route
	7. Patient related The cause of the DRP is related to the patient and his behaviour (intentional or non-intentional)	C7.1	Patient uses/takes less drug than prescribed or does not take the drug at all
		C7.2	Patient uses/takes more drug than prescribed
		C7.3	Patient abuses drug (unregulated overuse)
		C7.4	Patient uses unnecessary drug
	C7.5	Patient takes food that interacts	
	C7.6	Patient stores drug inappropriately	
	C7.7	Inappropriate timing or dosing intervals	
	C7.8	Patient administers/uses the drug in a wrong way	
	C7.9	Patient unable to use drug/form as directed	
	C7.10	Patient unable to understand instructions properly	

Seamles	8. Patient transfer related The cause of the DRP can be related to the transfer of patients between primary, secondary and tertiary care, or transfer within one care institution.	C8.1	No medication reconciliation at patient transfer.
		C8.2	No updated medication list available.
		C8.3	Discharge/transfer information about medication incomplete or missing
		C8.4	Insufficient clinical information about the patient.
		C8.5	Patient has not received necessary medication at discharge from hospital or clinic.
	9. Other	C9.1	No or inappropriate outcome monitoring (incl. TDM)
		C9.2	Other cause; specify
		C9.3	No obvious cause

The Planned Interventions

N.B. One problem can lead to more interventions

Primary Domain	Code V9.0	Intervention
No intervention	I0.1	No Intervention
1. At prescriber level	I1.1	Prescriber informed only
	I1.2	Prescriber asked for information
	I1.3	Intervention proposed to prescriber
	I1.4	Intervention discussed with prescriber
2. At patient level	I2.1	Patient (drug) counselling
	I2.2	Written information provided (only)
	I2.3	Patient referred to prescriber
	I2.4	Spoken to family member/caregiver
3. At drug level	I3.1	Drug changed to ...
	I3.2	Dosage changed to ...
	I3.3	Formulation changed to ...
	I3.4	Instructions for use changed to ...
	I3.5	Drug paused or stopped
	I3.6	Drug started
4. Other intervention or activity	I4.1	Other intervention (specify)
	I4.2	Side effect reported to authorities

Acceptance of the Intervention proposals

N.B. One status of acceptance per intervention proposal

Primary domain	Code 9.0	Implementation
1. Intervention accepted (by prescriber or patient)	A1.1	Intervention accepted and fully implemented
	A1.2	Intervention accepted, partially implemented
	A1.3	Intervention accepted but not implemented
	A1.4	Intervention accepted, implementation unknown
2. Intervention not accepted (by prescriber or patient)	A2.1	Intervention not accepted: not feasible
	A2.2	Intervention not accepted: no agreement
	A2.3	Intervention not accepted: other reason (specify)
	A2.4	Intervention not accepted: unknown reason
3. Other (no information on acceptance)	A3.1	Intervention proposed, acceptance unknown
	A3.2	Intervention not proposed

Status of the DRP

N.B. This domain depicts the outcome of the intervention. One problem (or the combination of interventions) can only lead to one level of solving the problem

Primary Domain	Code V9.0	Outcome of intervention
0. Not known	O0.1	Problem status unknown
1. Solved	O1.1	Problem totally solved
2. Partially solved	O2.1	Problem partially solved
3. Not solved	O3.1	Problem not solved, lack of cooperation of patient
	O3.2	Problem not solved, lack of cooperation of prescriber
	O3.3	Problem not solved; intervention not effective
	O3.4	No need or possibility to solve problem

Anexo 2 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina (2019)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NOS CUIDADOS PALIATIVOS EM ONCOLOGIA

Pesquisador: MURILO DA SILVEIRA BENATTO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 11939019.0.0000.5231

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.362.164

Apresentação do Projeto:

A pesquisa proposta é um estudo transversal de fonte secundária. Os dados serão colhidos nos prontuários de todos os pacientes do Hospital do Câncer de Londrina sob cuidados paliativos que receberam intervenções farmacêuticas no período de março a novembro de 2017. Vinculado ao programa de pós-graduação em ensino da linguagem - CCH / UEL.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar as intervenções do farmacêutico clínico em pacientes sob cuidados paliativos em oncologia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos ao paciente serão mínimos, uma vez que os dados serão coletados das fichas de acompanhamento preenchidas pelo farmacêutico atuante no serviço.

Benefícios:

Comprovada a hipótese, poderá ser proposto melhorias no processo de trabalho da equipe com a inserção do farmacêutico clínico no cuidado de pacientes sob tratamento paliativo, melhorando a qualidade de sobrevivência destes pacientes.

Continuação do Parecer: 3.362.164 página 2

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância em sua área, e com desenho claro com potencial para alcançar

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termo de confidencialidade e sigilo correto. Declaração de consentimento da unidade *lócus* da pesquisa correta. Folha de rosto devidamente assinada.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail:

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa proposta atende a todos os requisitos éticos. Aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresentá-lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail:



Continuação do Parecer: 3.362.164 página 3

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1319424.pdf	18/05/2019 13:21:39		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	18/05/2019 13:20:49	MURILO DA SILVEIRA BENATTO	Aceito
Outros	Declaracao_atuacao_farmaceutico_HCL.pdf	12/04/2019 20:24:13	MURILO DA SILVEIRA BENATTO	Aceito
Outros	declaracao_sigilo.pdf	12/04/2019 20:23:33	MURILO DA SILVEIRA BENATTO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_corrigido.doc	12/04/2019 20:22:13	MURILO DA SILVEIRA BENATTO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA,

31 de maio de 2019

**Assinado por:
(Coordenador)**

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail:

Anexo 3 - Declaração de Coparticipação de Instituição no Projeto de Pesquisa



DECLARAÇÃO


Declaro para aos devidos fins, que o Instituto de Câncer de Londrina é colaborador no Projeto de pesquisa com o tema “**Atuação do farmacêutica clínico nos cuidados paliativos em oncologia**” orientado pelo Camilo Molino Guidoni e realizado pela Murilo da Silveira Benatto. O estudo terá início somente após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina.

Os dados serão coletados dos prontuários dos pacientes atendidos no período de março a novembro de 2017 atendidos na Unidade de Cuidados Paliativos desta Instituição. Serão utilizadas as fichas de acompanhamento farmacoterapêutico desenvolvidas no período da residência de farmácia hospitalar e clínica da Universidade Estadual de Londrina com vínculo à unidade de Cuidados Paliativos do Instituto de Câncer de Londrina no ano de 2017.

Os resultados do projeto devem ser encaminhados ao Instituto de Câncer de Londrina.

O Instituto de Câncer de Londrina cumpre a resolução 466/2012 e demais resoluções vigentes.

Sem mais nada a declarar, nos colocamos a disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessários.


 Dr. Marcos Silveira Lapa
 Diretor Clínico - CRM/PR 17971
 Hospital do Câncer de Londrina
 Diretor Clínico do ICL
 CRM PR: 17971

Londrina, 03 de abril de 2019.

 Elaine C. B. Carmelo
 COFEN-PR 283045
 Farmácia Clínica Pesquisa Clínica e
 Assistência - Coordenadora
 Enf. Elaine Cristina Baraldi Carmelo
 Coordenadora
 CRM-PR 283 045

Anexo 4 - Declaração de Sigilo de Dados

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

Ilma. Sra.
Profa. Dra. ALEXANDRINA APARECIDA MACIEL
COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS - UEL

DECLARAÇÃO

Eu, Murilo da Silveira Benatto, aluna do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Ciências Farmacêuticas, da Universidade Estadual de Londrina (UEL), declaro para o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – CEP/UEL- que me comprometo a conservar por tempo indeterminado, com o devido sigilo, os dados oriundos da coleta de dados com os participantes do presente protocolo de pesquisa que coordenarei, e que está em avaliação por este Comitê, intitulada "ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NOS CUIDADOS PALIATIVOS EM ONCOLOGIA", em conformidade com a Resolução CNS 466/2012.

Declaro, ainda, que os referidos dados serão utilizados apenas e tão somente em futuras publicações decorrentes da pesquisa que ora tramita.

Londrina, 21 de março de 2019

Atenciosamente,


Murilo da Silveira Benatto