FARMACÊUTICOS EM ONCOLOGIA

Uma Nova Realidade

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

FARMÁCIA

Outros livros de interesse

Alves e Silva – Fitohormônios – Abordagem Natural da Terapia Hormonal
Cabral – Serpentes Peçonhentas Brasileiras – Manual de Identificação, Prevenção e Procedimentos em Caso de Acidentes
Carvalho e Silva – Fitoterápicos – Nova Opção Terapêutica de Antiinflamatórios
Chamhum – Farmacêutico em Oncologia
Ferreira Jorge – Botânica Aplicada ao Controle de Qualidade de Alimentos e Medicamentos
Godinho, Cardoso e Castro – Anatomia Veterinária – Ruminantes Domésticos
Gomez – Interação Alimentos Medicamentos
Kamoun – Manual de Exames de Laboratório – 500 Exames – Indicação, Técnica, Interpretação, Diagnóstico
Magalhães Gomes – Ciências Farmacêuticas – Abordagem em Farmácia Hospitalar
Mastroeni – Biossegurança Aplicada a Laboratórios Serviços de Saúde
Moura – Técnicas de Laboratório 3ª ed.
Naldi e Brunno – O Milagre das Plantas
Ogushi – Administração de Laboratório de Patologia Clínica
Oliveira e Akisue – Farmacognosia
Oliveira e Akisue – Fundamentos de Farmacobotânica
Oliveira e Milech – *Diabetes Mellitus*
Oliveira e Saito – Práticas de Morfologia Vegetal
Poian e Alves – Hormônios e Metabolismo: Integração e Correlações Clínicas
Rossi e Andreazzi – Microbiologia Diagnóstica
Soerensen – Acidentes com Animais Peçonhentos – Reconhecimento, Clínica e Tratamento
Tavares – Formulário de Prescrição Fitoterápico
Vincent – Internet – Guia para Profissionais de Saúde
Wânia da Silva – Guia de Medicamentos Quimioterápicos



O PRONTO ATENDIMENTO DE SUAS DÚVIDAS E SUGESTÕES

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Farmacêuticos em Oncologia

Uma Nova Realidade

José Ricardo Chamhum de Almeida

Graduado em Farmácia-Bioquímica pela Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF.
Ex-Farmacêutico Responsável Técnico do Instituto Oncológico, Juiz de Fora, MG.
Farmacêutico Responsável Técnico da Neoclínica, Juiz de Fora, MG.
Bioquímico Plantonista do Hospital Regional João Penido, Juiz de Fora, MG.
Inscrito na Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia, SOBRAFO.
Curso de Aperfeiçoamento Biossegurança em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ

Atheneu

São Paulo • Rio de Janeiro • Ribeirão Preto • Belo Horizonte

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

EDITORA ATHENEU

São Paulo	*Rua Jesuíno Pascoal, 30* *Tels.: (11) 6858-8750* *Fax: (11) 6858-8766* *E-mail: edathe@terra.com.br*
Rio de Janeiro	*Rua Bambina, 74* *Tel.: (21) 3094-1295* *Fax: (21) 3094-1284* *E-mail: atheneu@atheneu.com.br*
Ribeirão Preto	*Rua Barão do Amazonas, 1.435* *Tel.: (16) 3323-5400* *Fax: (16) 3323-5402*
Belo Horizonte	*Rua Domingos Vieira, 319 — Conj. 1.104*

PLANEJAMENTO GRÁFICO: *Equipe Atheneu*
CAPA: *Magma Comunicação e Design*

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Almeida, José Ricardo Chamhum de
Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade/José Ricardo Chamhum de Almeida. — São Paulo: Editora Atheneu, 2006.

1. Agentes neoplásicos 2. Farmácia — Brasil — História 3. Farmacêuticos 4. Oncologia 5. Quimioterapia I. Título

02-6691 CDD-615.1087092
NLM-QV 704

Índices para catálogo sistemático:

1. Farmacêuticos em oncologia: Ciências médicas 615.1087092

ALMEIDA, J.R.C. de
Farmacêuticos em Oncologia — Uma Nova Realidade

©Direitos reservados à EDITORA ATHENEU — São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte, 2006.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Dedicatória

Dedico este livro aos meus pais, Vicente e Vitória,
e à minha esposa, Paula Muniz,
com todo o meu amor e carinho.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Agradecimentos

Agradeço a todos os que contribuíram, direta e indiretamente, para a elaboração deste trabalho que tem como objetivo enriquecer o conhecimento dos profissionais farmacêuticos que atuam na área de Oncologia.

Meus sinceros agradecimentos aos doutores Milton Prudente, por acreditar em meu trabalho, e Carlos Marcelino de Oliveira, que desde o início foi fundamental para o meu crescimento profissional.

A todos os pacientes que inspiraram-me no desenvolvimento deste livro.

À amiga Marelise, por ter me ajudado na escolha da capa.

À equipe da Editora Atheneu, pela paciência e por ter acreditado neste trabalho.

Em particular, à minha esposa Paula, pelo companheirismo e dedicação; e a Deus, o grande Mestre, por guiar constantemente meus passos.

José Ricardo Chamhum de Almeida

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Apresentação

A manipulação segura de agentes citostáticos não se resume a uma técnica adequada e à utilização de uma Cabina de Segurança Biológica (CSB), mas compreende a utilização correta de todas as informações inerentes às drogas utilizadas e sua adequação às condições terapêuticas. Sabemos que esses agentes possuem um elevado índice de toxicidade e um baixo nível de segurança terapêutica, exigindo a participação de profissionais especializados no tratamento ao paciente oncológico.

A atuação do Farmacêutico em Oncologia ainda é marcada por uma gama de dificuldades, caracterizadas principalmente pela necessidade de afirmar seu espaço junto a outros profissionais e pela busca solitária de informações técnicas. Entretanto, em pouco mais de uma década, o farmacêutico afirmou sua importância neste segmento, proporcionando resultados irrefutáveis na segurança e na economia da Central de Quimioterapia.

Este livro simboliza a busca incessante do farmacêutico pela melhoria das condições de trabalho de todos os profissionais envolvidos, a segurança e a qualidade dos procedimentos, e, acima de tudo, a minimização de danos ao paciente oncológico.

A Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia, SOBRAFO, parabeniza o autor por esta obra, que irá certamente afirmar-se como uma das primeiras fontes de consulta para o farmacêutico atuante em Oncologia.

Graziela Ferreira Escobar
Presidente da Sociedade Brasileira
de Farmacêuticos em Oncologia, SOBRAFO

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Prefácio

Passos importantes já foram dados com relação à manipulação de antineoplásicos, tais como a Resolução nº 288/96 e a criação da SOBRAFO, Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia, sendo esta última uma importante sociedade aos profissionais farmacêuticos atuantes na área de Oncologia.

Desenvolver esta obra engrandece a instituição a qual somos associados e enaltece a profissão farmacêutica em nosso país. Conseguiu-se detalhar todos os medicamentos utilizados numa Central de Quimioterapia, bem como realizou-se um levantamento bibliográfico detalhado dos marcadores tumorais. No Apêndice 1 é apresentado uma Proposta para Ficha de Tratamento Quimioterápico para Planos de Saúde que se constituirá em referência para a orientação dos auditores e prestadores de serviços dos planos de saúde.

O uso correto do Equipamento de Proteção Individual (EPI) com a adequada manutenção da Cabina de Segurança Biológica (CSB) Vertical Classe II B2 diminuirá os riscos de exposição do profissional farmacêutico no preparo de antineoplásicos.

Deixamos como reflexão aos colegas a necessidade de se proporcionar uma qualidade de vida ao paciente oncológico mediante o uso racional de medicamentos, os quais sejam de boa qualidade. A orientação e a qualificação da equipe multidisciplinar da Central de Quimioterapia são fundamentais para o bom atendimento do paciente oncológico.

Juiz de Fora, novembro de 2003

José Ricardo Chamhum de Almeida

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Introdução

Este livro, desenvolvido durante dois anos, tem por objetivo orientar os profissionais que atuam na Central de Quimioterapia (Médicos Oncologistas, Farmacêuticos, Técnicos de Farmácia, Enfermeiros, Auxiliares e Técnicos de Enfermagem) para o melhor desenvolvimento da Oncologia. Sua ênfase é a atuação do Farmacêutico neste ambiente de modo a oferecer dados e referências para Cursos de Especialização destinados a Farmacêuticos em Oncologia ao tempo de assinalar os critérios mínimos a serem seguidos numa Central de Quimioterapia. É necessário rever o currículo de graduação de Farmácia para que possa incluir a disciplina de Farmacologia Oncológica.

Orienta, também, os Auditores do Sistema Único de Saúde, SUS, Auditores de planos de saúde e Farmacêuticos hospitalares.

Com a SOBRAFO, Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia, farmacêuticos que atuam na área de Oncologia terão mais informações para melhor se qualificarem profissionalmente.

Para atuar numa Central de Quimioterapia há que existir segurança na manipulação dos antineoplásicos e referências adequadas sobre biossegurança, para que todos os profissionais disponham de equipamento de proteção individual, sabendo utilizá-lo adequadamente. A manutenção da Cabina de Segurança Biológica (CSB) é fundamental, pois previne a contaminação dos antineoplásicos no manipulador, no paciente oncológico e no meio ambiente.

O trabalho em equipe é primordial para o melhor atendimento do paciente oncológico de forma a se afastar a desarmonia, prejudicial ao paciente e, até mesmo, à equipe de profissionais que atuam na Central de Quimioterapia.

Sabemos que o farmacêutico que está atuando nesta área dedica seu tempo para a manipulação e para a assistência farmacêutica. Precisamos criar formas dos convênios e até mesmo do SUS que remunerem tal assistência, podendo ser até mesmo o valor de uma consulta médica. A união de todos estes profissionais proporcionará esta remuneração e, conseqüentemente, a valorização da profissão farmacêutica no espaço no mercado de trabalho.

Estudos deverão ser iniciados na área de exposição ocupacional para concluir qual o melhor Equipamento de Proteção Individual (EPI) para o farmacêutico e para a equipe de enfermagem.

Juiz de Fora, novembro de 2003

José Ricardo Chamhum de Almeida

E-mail: rchamhum@neoclinica.com.br
rchamhum@ig.com.br

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Sumário

A História da Farmácia no Brasil, ***XVII***

1 Conceitos Gerais em Oncologia, ***1***

2 Epidemiologia do Câncer, ***49***

3 Marcadores Tumorais, ***61***

4 Implantação de uma Central de Quimioterapia, ***73***

5 Atuação da Equipe Multidisciplinar na Central de Quimioterapia, ***81***

6 Rotina na Central de Preparo de Antineoplásicos, ***87***

7 Biossegurança na Central de Quimioterapia, ***91***

8 Função da Farmácia no Controle de Infecções na Central de Quimioterapia, ***101***

9 Classes de Antineoplásicos, ***105***

10 Toxicidade dos Antineoplásicos, ***111***

11 Principais Medicamentos Utilizados na Central de Quimioterapia, ***149***

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

12 Orientações Gerais na Administração e Manipulação na Central de Quimioterapia, ***287***

13 Código de Ética Farmacêutica, ***299***

14 *Links* Importantes sobre Oncologia, ***305***

15 Valores de Referência de Exames Laboratoriais, ***311***

16 Glossário, ***321***

17 Apêndices, ***343***

Apêndice 1 — Proposta de Ficha de Tratamento Quimioterápico para Planos de Saúde, ***343***

Apêndice 2 — Manual de Vacinação, ***345***

Índice Remissivo, 349

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

A História da Farmácia no Brasil

1548 *Tomé de Sousa chega ao Brasil, trazendo em sua armada o boticário Diego de Castro, líder do primeiro corpo sanitário da colônia.*

1553 *Devido aos saques dos piratas aos navios portugueses, os medicamentos da colônia passaram a ser produzidos pelos jesuítas. José de Anchieta é nomeado o primeiro boticário da nova terra.*

1640 *Autorização das boticas como comércio e conseqüente expansão das boticas de norte a sul. As boticas eram dirigidas por boticários aprovados em Coimbra, pelo físico-mor.*

1744 *Dom Manuel, por meio de ordenações, leis e decretos complementares, ordena o cumprimento integral do regimento que dizia que o comércio de drogas e medicamentos era privativo dos boticários. Com isso, intensifica-se a fiscalização do exercício da profissão farmacêutica.*

1750 *Inauguração da Botica da Bahia, a mais importante botica dos jesuítas. Os jesuítas manipulavam, mediante fórmula secreta, a Tríaga Brasílica, a penicilina da época.*

1760 *O Marquês de Pombal ordena o saque e seqüestro da Botica da Bahia, bem como de suas fórmulas e preparados.*

1794 *Os boticários, sob o domínio da coroa portuguesa, são obrigados, por decreto, a adotar a Farmacopéia geral para Reino de Portugal e domínios, de autoria de Francisco Torres, professor da Universidade de Coimbra.*

1796 *Instalação da primeira farmácia oficial de São Paulo, a Real Botica de São Paulo.*

1814 *Publicação de Compêndios de matéria médica, por José Maria Bontempo, primeiro professor de Farmácia do Brasil.*

1818 *José Caetano de Barros, farmacêutico português instalado no Rio de Janeiro, abre o ensino gratuito a médicos, boticários e estudantes no laboratório de sua farmácia.*

835 *Um decreto imperial transformou a Sociedade de Medicina em Academia Imperial, e nela ficou instituída a seção de Farmácia, o que elevou a classe farmacêutica à hierarquia científica, colocando-a em igualdade com as demais ciências médicas.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

1839 *A assembléia administrativa de Minas Gerais decretou a Lei nº 140, que cria duas escolas de Farmácia, uma em Ouro Preto, outra em São João del Rei.*

1851 *Aprovação do Decreto Imperial nº 829, documento que regulamenta a profissão farmacêutica, mas que ainda fazia menção ao profissional da preparação dos medicamentos através da palavra "boticário". Ficou estabelecido que o preparo dos medicamentos oficiais seguiriam a Farmacopéia Francesa até que se organizasse a Farmacopéia Brasileira.*

1879 *Luís Felipe Freire de Aguiar vende a Farmácia Episcopal e monta um laboratório para produzir remédios e perfumaria, a primeira indústria farmacêutica do Brasil.*

1888 *Diplomação da primeira farmacêutica do Brasil, Maria Luiza Torrezão, pela Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro.*

1906 *A comissão executiva do 6º Congresso Brasileiro de Medicina de São Paulo organiza a Farmacopéia Paulista.*

1926 *O presidente Arthur Bernardes aprova a 1ª Farmacopéia Brasileira, elaborada por Rodolfo Albino Dias.*

1931 *Em 8 de setembro, no Brasil, ocorreu a regulamentação do exercício da profissão farmacêutica pelo Decreto nº 20.377, arts. 2 e 3.*

1953 *A Superintendência de Moeda e Crédito formula as instruções 70 e 113, que davam privilégios à importação de matéria-prima de cunho farmacêutico, o que impulsionou a indústria farmacêutica nacional, mas permitiu a instalação das indústrias farmacêuticas estrangeiras no país.*

1960 *Sancionada a Lei nº 3.820, que estabelece a criação dos Conselhos Federais e Regionais de Farmácia, destinados a zelar pela fiel observância dos princípios da ética e da disciplina da classe dos que exercem atividades profissionais farmacêuticas do país.*

1962 *O Conselho Federal de Educação provoca o deslocamento do eixo principal de formação dos farmacêuticos de sua área privada, que é o medicamento, para formação do farmacêutico bioquímico, destinado a preencher outras áreas de atuação.*

1969 *O Conselho Federal de Educação estabelece a habilitação de farmacêutico industrial para as atividades relativas às indústrias de medicamentos e cosméticos.*

1980 *A contestação da classe farmacêutica contra o "Projeto Biomédico" trouxe um acúmulo de experiências para os passos seguintes do movimento de retomada da profissão, através da redefinição da identidade profissional e social do farmacêutico, bem como a elaboração do conceito de Assistência Farmacêutica.*

1988 *Tentativa de reafirmação dos princípios e diretrizes da Reforma Sanitária, conquistados na Constituição de 1988, buscando um modelo de serviço de saúde no qual a Assistência Farmacêutica era parte integrante.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

1996 *Resolução nº 288, de 21/03/1996, que diz que é atribuição privativa do farmacêutico o exercício da atividade de manipulação de drogas antineoplásicas e similares nos estabelecimentos de saúde.*
Resolução nº 290, de 26 de abril de 1996, que aprova o Código de Ética Farmacêutica.
Lei nº 9.313, de 13/11/1996, que dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS.

1998 *Aprovação da Política Nacional de Medicamentos, contendo diretrizes voltadas para o desenvolvimento científico e tecnológico, com ênfase ao potencial terapêutico da fauna e flora nacionais.*

1999 *Resolução nº 391, de 09/08/1999, aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos.*
Lei nº 9.782, de 26/09/1999, que criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

2000 *Os medicamentos genéricos chegam ao mercado, permitindo ao farmacêutico, no ato da dispensação, orientar o paciente e, atendendo a seus interesses, efetuar a substituição do medicamento prescrito.*
Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 33, de 19/04/2000, sobre boas práticas de manipulação em farmácias.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

CAPÍTULO 1

Conceitos Gerais em Oncologia

INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. Por outro lado, um tumor benigno significa simplesmente uma massa localizada de células que se multiplicam vagarosamente e se assemelham ao seu tecido original, raramente constituindo um risco de vida. Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo. Por exemplo, existem diversos tipos de câncer de pele porque a pele é formada de mais de um tipo de célula. Se o câncer tem início em tecidos epiteliais como pele ou mucosas ele é denominado carcinoma. Se começa em tecidos conjuntivos como osso, músculo ou cartilagem é chamado de sarcoma[9].

Em geral, a progressão dos tumores segue uma seqüência evolutiva: crescimento local, metástases em linfonodos regionais, à distância para órgãos e o óbito.

O câncer é a segunda causa de morte no mundo ocidental depois das doenças cardiovasculares. Atualmente, o câncer é a segunda causa de morte por doença no Brasil.

As causas do câncer ainda não estão definidas claramente, mas evidências levam a crer que os fatores externos ambientais sejam as principais. É preciso mencionar, também, as alterações genéticas que podem ser herdadas. Todo câncer é originado por modificações nos genes, que podem ser herdadas ou adquiridas ao longo da vida do indivíduo em genes que controlam o crescimento celular. Estes genes podem ser divididos em oncogenes (ras, myc, fos, jum, etc.) promotores do crescimento, genes supressores tumorais (APC, p 53, RB, WT 1, NF 1, DCC, MCC, BRCA 1 e 2) e genes responsáveis pelos reparos em erros de replicação[14].

CARCINOGÊNESE

O processo de carcinogênese, ou seja, de formação de câncer, em geral se dá lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa prolifere e dê origem a um tumor visível. Esse processo passa por vários estádios antes de chegar ao tumor (Fig. 1.1). São eles:

Estágio de Iniciação

É o primeiro estágio da carcinogênese. Nele as células sofrem o efeito dos agentes cancerígenos ou carcinógenos que provocam modificações em alguns de seus genes. Nesta fase as células se encontram, geneticamente alteradas, porém ainda não é possível se detectar um tumor clinicamente. Encontram-se "preparadas", ou seja, "iniciadas" para a ação de um segundo grupo de agentes que atuará no próximo estágio.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

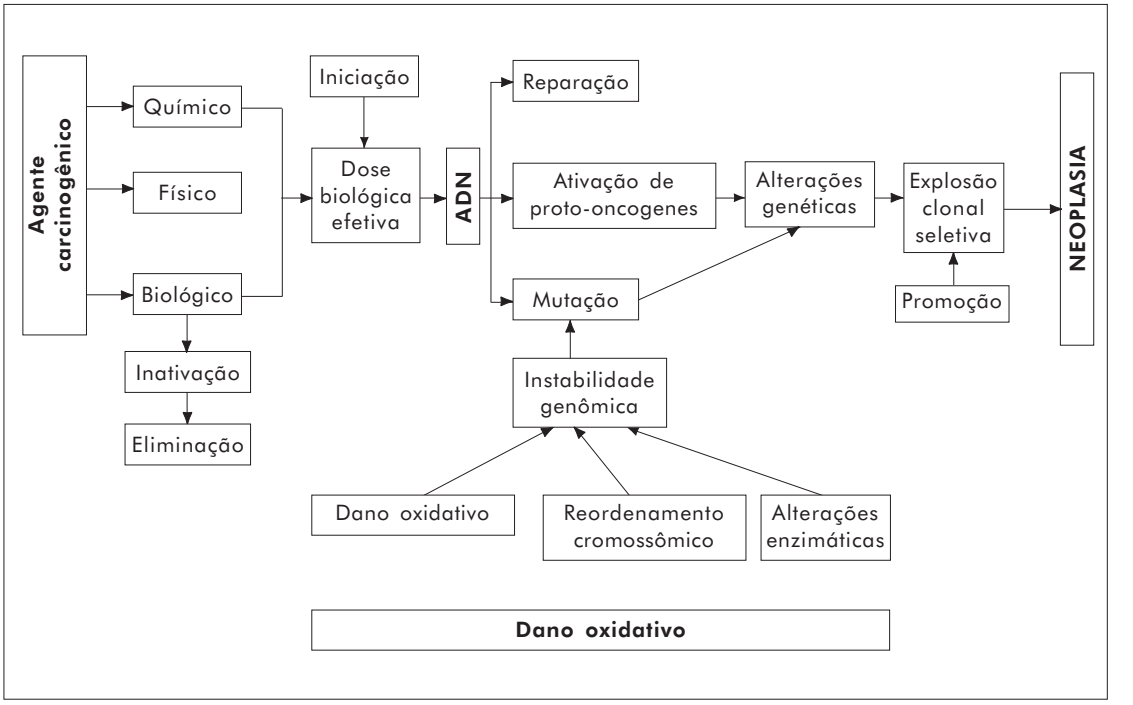


Fig. 1.1 — *As etapas da carcinogênese*[8].

Estágio de Promoção

É o segundo estágio da carcinogênese. Nele, as células geneticamente alteradas, ou seja, "iniciadas", sofrem o efeito dos agentes cancerígenos classificados como oncopromotores. A célula iniciada é transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual. Para que ocorra essa transformação, é necessário um longo e continuado contato com o agente cancerígeno promotor. A suspensão do contato com agentes promotores muitas vezes interrompe o processo nesse estágio. Alguns componentes da alimentação e a exposição excessiva e prolongada a hormônios são exemplos de fatores que promovem a transformação de células iniciadas em malignas. Os agentes promotores, por si sós, não causam câncer.

Estágio de Progressão

É o terceiro e último estágio e se caracteriza pela multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas. Nesse estágio o câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença.

Os fatores que promovem a iniciação ou progressão da carcinogênese são chamados agentes oncoaceleradores ou carcinógenos. O fumo é um agente carcinógeno completo, pois possui componentes que atuam nos três estágios da carcinogênese.

Na essência da carcinogênese está o dano genético não-letal. Este dano (ou mutação) pode ser adquirido (nas células somáticas) pela ação de agentes ambientais como produtos químicos, radiação ou vírus, ou pode ser herdado na linha germinal.

Agentes Carcinogênicos

Carcinógenos Químicos

Substâncias presentes no ambiente, sejam elas naturais ou sintetizadas pelo homem, se ligam ao DNA e causam mutações, ou ainda podem inibir a atividade das enzimas relacionadas ao reparo do DNA. A carcinogênese química pode ser dividida em duas etapas: *iniciação* e *promoção*. A iniciação resulta da exposição da célula a um agente carcinogênico. Há dano permanente do DNA, porém somente a iniciação não é suficiente para a formação do tumor. Agentes promotores podem induzir o câncer em células iniciadas, através da proliferação das células iniciadas, porém sozinhos não são capazes de fazê-lo. Seus efeitos são reversíveis e não afetam o DNA diretamente, mas sim, aumentam a probabilidade de novas alterações genéticas.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Carcinógenos Diretos

Podem provocar câncer diretamente (são agentes alquilantes — doam grupo alquílico C-OH).

Carcinógenos Indiretos

Precisam sofrer alteração química no organismo.

Principais categorias:

- Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos — são os mais potentes. Derivam da combustão incompleta do carvão mineral, petróleo, tabaco e são cancerígenos indiretos.
- Aminas aromáticas — alguns derivados da anilina.
- Azocompostos — derivados do azobenzeno, são cancerígenos indiretos. Usados nas indústrias de corantes.
- Alquilantes — doam grupo alquílico (metil ou etil) a um substrato. São carcinógenos diretos de baixa potência. Interagem com o DNA e são usados no tratamento do câncer e como imunossupressores (ciclofosfamida, clorambucil e bussulfano).
- Outras substâncias:
  - — Nitrosaminas: formadas a partir de nitritos e aminas ingeridos nos alimentos.
  - — Aflatoxina: produzidas por algumas cepas do fungo *Aspergillus flavus*. Precisa sofrer ativação no fígado.
  - — Asbesto: encontrado nas indústrias de amianto. A inalação prolongada leva à asbestose pulmonar, mesoteliomas e câncer broncopulmonar.
  - — Cloreto de vinil.
  - — Carcinógenos inorgânicos: arsênico (câncer de pele e pulmão), cromo — cimento (pele e pulmão), ferro, níquel. Ciclamatos e sacarina (câncer vesical em ratos).

Carcinogênese por Radiações

As radiações excitantes e ionizantes podem provocar tumores através de mutações gênicas, ativação de oncogenes e inativação de antioncogenes. Podem provocar vários tipos de mutações cromossômicas, porém o poder mutagênico depende da célula-alvo, idade do paciente e resposta imunitária.

- Radiação ultravioleta: depende da intensidade e do tempo de exposição à radiação. O alvo principal é o DNA, com a formação de dímeros de timina (mutação puntiforme).
- Radiação ionizante: podem ser eletromagnéticas (raios X e gama) ou particuladas (partículas alfa e beta, prótons e nêutrons).

Carcinogênese Virótica

Assim como nos agentes cancerígenos físicos e químicos, também são importantes agentes ambientais e genéticos. Tipos de vírus:

Vírus RNA

Os vírus oncogênicos de RNA são retrovírus. São divididos em duas categorias: vírus de ação rápida e de ação lenta. O mais relacionado com a oncogênese humana é o *HTLV-1* (vírus linfotrópico T humano), que pode causar diversos linfomas/leucemias de linfócitos T.

Vírus DNA

Os principais vírus oncogênicos DNA em humanos são:

- **Papilomavírus humano (HPV)** — infecta células epiteliais escamosas. Nos tipos oncogênicos o DNA virótico está integrado ao genoma da célula hospedeira. O vírus codifica várias proteínas entre elas E6 e E7. Estas se ligam às proteínas, Rb e p53, importantes na regulação do ciclo celular, inativando-as e levando ao descontrole do ritmo de proliferação celular.
- **Vírus Herpes simples tipo 2 (HSV-2)** — carcinoma de colo de útero.
- **Citomegalovírus (CMV)** — sarcoma de Kaposi.
- **Vírus de Epstein Barr (EBV)** — infecta células epiteliais da orofaringe e linfócitos B que possuem receptores específicos (CD21). O EBV permanece no estado episssomal (não integrado ao genoma), logo não há replicação. Ele produz proteínas importantes para a proliferação de células B, aumentando o risco de uma série de mutações que são importantes para a imortalização das células.
- **Vírus da hepatite B (HBV)** — seu efeito é indireto e multifatorial, pois causa hepatite crônica que leva à hiperplasia regenerativa. Mu-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

tações podem ocorrer espontaneamente ou induzidas pelo ambiente. Ainda codifica a proteína HBx que ativa a proteína C quinase (importante na transdução de sinais para o núcleo) e diversos proto-oncogenes.

Outros Agentes Carcinogênicos

- *Schistossoma mansoni* — carcinoma do reto e ceco.
- *Schistossoma japonicum* — carcinoma do fígado, ceco e reto.
- *Schistossoma haematobium* — carcinoma do trato urinário e fígado.
- *Opistorchis sinensis* — adenoma e carcinoma, e fibrose e/ou cirrose hepática.
- *Taenia multilocularis* — carcinoma do fígado.

Ciclo Celular[2]

O crescimento e a divisão das células, normais ou cancerosas, ocorrem em uma seqüência de eventos denominada ciclo celular (Fig. 1.2). O produto final é a divisão celular (mitose).

Células em fase G_0 ou fase de descanso representam a fração não-proliferativa do tecido, pois não se dividem, sendo, portanto, pouco vulneráveis à ação dos antineoplásicos. São as grandes responsáveis pelas recidivas e metástases.

A fase G_1 (ou período de crescimento e pré-síntese pós-mitótica) representa o início do processo de divisão celular. Nela ocorre a síntese do RNA e das proteínas necessárias à formação do DNA. Tem duração variável, de algumas horas a muitos anos e, nesse caso, apesar de controvérsias, é considerada também como células em fase de descanso (G_0). Dura de 18 a 30 horas. Exemplos de antineoplásicos que atuam nesta fase: L-asparaginase, tegafur e uracila.

Na fase seguinte, fase S (ou síntese), ocorre a síntese do DNA (ácido desoxirribonucléico), ou seja, a duplicação do material genético. Tem duração de 16 a 20 horas. Exemplos de antineoplásicos que atuam nesta fase: citarabina, daunorrubicina, doxorrubicina, fluorouracil, gencitabina, hidroxiuréia, mercaptopurina, metotrexato, teniposídeo, vimblastina e vincristina.

Em seguida, a célula entra na fase G_2, chamada de pós-sintética/pré-mitótica, em que ocorre a síntese do RNA e das proteínas necessárias ao processo de divisão. Tem duração de duas a 10 horas. Exemplos de antineoplásicos que atuam nesta fase: bleomicina, idarrubicina, paclitaxel e teniposídeo.

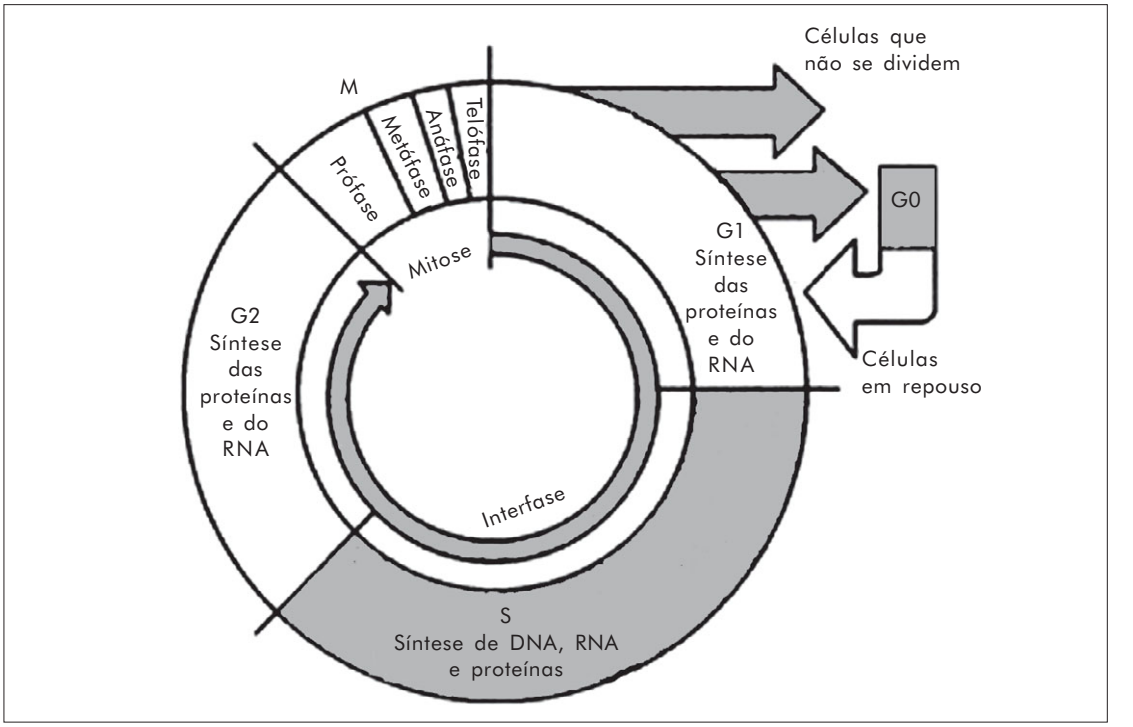


Fig. 1.2 — *Ciclo celular (Baquiran DC, Gallagher J. Cancer chemotherapy handbook. 1st ed. Philadelphia: Lippincott, 1998).*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Finalmente, a célula conclui seu processo de duplicação na fase M, ou fase de mitose. Em 30 a 60 segundos ocorre a separação dos cromossomos e a formação de duas células-filhas idênticas. Esta fase é ainda subdividida em quatro estágios: prófase, metáfase, anáfase e telófase. Exemplos de antineoplásicos que atuam nesta fase: bleomicina, docetaxel, paclitaxel, vimblastina e vincristina.

Todas as células, normais ou cancerosas, passam pelas mesmas fases até chegarem à divisão celular.

Células normais de crescimento rápido mais comumente afetadas pelos antineoplásicos incluem a medula óssea (plaquetas, hemácias e leucócitos), folículos pilosos, mucosa de revestimento do tubo digestivo, pele e células germinativas (espermatozóides e óvulos)[22].

Mecanismos de Ação das Drogas Antineoplásicas[1,2,8,9,14,22]

Os agentes utilizados no tratamento do câncer afetam tanto as células normais como as neoplásicas, porém eles acarretam maior dano às células malignas do que às dos tecidos normais, devido às diferenças quantitativas entre os processos metabólicos dessas duas populações celulares. Os citotóxicos não são letais às células neoplásicas de modo seletivo. As diferenças existentes entre o crescimento das células malignas e o das células normais e as pequenas diferenças bioquímicas verificadas entre elas provavelmente se combinam para produzir seus efeitos específicos.

O DNA, material genético de todas as células, age como modelador na produção de formas específicas de RNA transportador, RNA ribossômico e RNA mensageiro e, deste modo, determina qual enzima irá ser sintetizada pela célula. As enzimas são responsáveis pela maioria das funções celulares, e a interferência nesses processos irá afetar a função e a proliferação tanto das células normais como das neoplásicas. A maioria das drogas utilizadas na quimioterapia antineoplásica interfere de algum modo nesse mecanismo celular, e a melhor compreensão do ciclo celular normal levou à definição clara dos mecanismos de ação da maioria das drogas.

Resistência aos Antineoplásicos

Resistência aos antineoplásicos é uma característica que envolve um antineoplásico específico, um tumor específico e um hospedeiro também específico em que o fármaco mostra-se ineficaz par controlar o tumor, sem produzir toxicidade excessiva.

Há farta documentação sobre a importância da resistência aos agentes antitumorais, tanto específica, individualizada, quanto cruzada a múltiplas drogas. A resistência às múltiplas drogas (MDR) é um processo cujos mecanismos são da mais alta complexidade e importância. Sua identificação trouxe a necessidade de se contornar farmacologicamente as defesas das células malignas ou se identificar novos agentes que o façam.

O fenômeno da resistência a múltiplas drogas está relacionado à diminuição da concentração intracelular do quimioterápico e à presença de uma glicoproteína, ligada à membrana plasmática, a glicoproteína 170-p.

É interessante deduzir-se que é possível reverter o mecanismo de resistência a partir do uso de compostos que inativem a glicoproteína 170-p.

É necessário enfatizar a vantagem de iniciar-se a quimioterapia quando a população tumoral é pequena, a fração de crescimento é grande e a probabilidade de resistência por parte das células com potencial mutagênico é mínima. Estas são as condições ideais para se proceder à quimioterapia adjuvante.

É preciso mencionar que a resistência aos antineoplásicos pode ser natural ou adquirida, conforme mencionado abaixo:

- Resistência natural: quando o fármaco não desencadeia uma resposta ao tratamento inicial de determinado tumor.
- Resistência secundária ou adquirida: quando, após um tratamento inicial bem-sucedido, a terapêutica não obtém o resultado esperado.

Segundo dados da American Society of Cancer de 1988, 49% dos pacientes tinham tumores primariamente resistentes à quimioterapia e 47% tinham tumores que responderam inicialmente ao tratamento. Destes, somente 70% responderam ao tratamento inicial, com recorrência posterior. Dos óbitos por câncer, 61% ocorreram em pacientes cujos tumores eram primariamente resistentes e 33% ocorreram por tumores com alguma sensibilidade ao tratamento. Portanto, mais de 90% de todos os óbitos estão relacionados à resistência às drogas antineoplásicas.

Existem quatro mecanismos de resistência aos antineoplásicos: perda do sistema de transporte

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

intracelular para o fármaco; desaparecimento da enzima necessária para a síntese letal; maior produção da enzima do que o fármaco inibiria; aparecimento de um sistema de transporte ativo que elimina o fármaco da célula.

Tentativas de diminuir o problema da resistência aos antineoplásicos têm tornado cada vez mais comum a associação de fármacos para tratamento antineoplásico. Sendo assim, têm-se obtido resultados satisfatórios com a quimioterapia combinada, ou poliquimioterapia, algumas vezes chegando a promover a cura ou a melhora da qualidade de vida do paciente.

Dentre as alterações ligadas à resistência, que ocorrem nas células tumorais, frente aos agentes quimioterápicos, são reconhecidas:

- Alterações na entrada das drogas, mediadas por carreador: metotrexato (MTX), melfalano (LPAM), mecloretamina (HN2).
- Alterações na concentração intracelular: doxorrubicina (DOX), dactinomicina D (ActD), alcalóides da vinca.
- Diminuição da ativação: arabinosil-citosina (AraC), fluorouracil (5FU), mercaptopurina (6MP), tioguanina (6TG), MTX.
- Aumento da inativação metabólica: 6MP, 6TG, AraC, cisplatina (DDP) e outros alquilantes.
- Alterações da proteína-alvo: MTX, alcalóides da vinca, fluorodeoxiuridina (FUDR), hormônios esteróides.
- Alterações do metabolismo celular: AraC, 5FU, MTX, 6MP.
- Alterações dos níveis de co-fatores: 6TG, FUDR.
- Alterações nos mecanismos de reparo celular: alquilantes e nitrosuréias.
- Aumento nos níveis da proteína-alvo: MTX, FUDR, deoxicoformina, fosfonoacetil aspartato.

Metástase[14,22]

Significa a capacidade do tumor de emitir células na circulação sangüínea, linfática e para superfícies cavitárias determinando a formação de um novo foco tumoral independente, à distância.

Os tipos de disseminação podem ser divididos em: hematogênica, linfática e implante em cavidades e superfícies do corpo.

Diagnóstico[2,14,22]

É principal passo antes da definição do tratamento do câncer, juntamente com o estadiamento (TNM — tumor, linfonodo e metástase, variando de I a IV).

O principal fator de diagnóstico é a biópsia, associada ao estudo anatomopatológico.

Existem outros que contribuem para o diagnóstico como:

- Diagnóstico clínico: fundamental para definir a conduta mais eficaz a ser tomada.
- Patológico.
- Cirúrgico.
- Visualização: colonoscopia, sigmoidoscopia flexível, broncoscopia, gastroscopia, laparoscopia.
- Por imagem:
  - — Ultra-sonografia (USG).
  - — Tomografia computadorizada (TC).
  - — Ressonância magnética nuclear (RMN).
  - — Raios X simples ou contrastado.
  - — Cintilografias: óssea, tireóide, cérebro, fígado.
- Laboratorial:
  - — Marcadores tumorais.
  - — Hemograma completo, contagem de plaquetas, bioquímica sangüínea, provas de função hepática e renal, elementos anormais do sedimento (EAS) urinário, eletroforese sérica, níveis de cálcio e magnésio.

Graduação e Estadiamento de uma Neoplasia

A malignidade de uma neoplasia varia conforme o tipo e a fase (inicial, avançada ou terminal) da mesma. A graduação da malignidade pode ser feita microscopicamente considerando o grau de diferenciação dos oncócitos, a invasividade e o índice mitótico da neoplasia.

O estadiamento (ou estagiamento) é mais uma forma de avaliação clínica que anatomopatológica da evolução dos tumores. Leva em consideração várias técnicas como raios X, laparoscopia, biópsias, tomografia, ultra-sonografia, cintilografias e exames de patologia clínica (marcadores tumorais).

O método de estadiamento mais utilizado em medicina para as neoplasias em geral é o TNM,

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

da União Internacional Contra o Câncer, publicado em 1958. "T" significa as qualidades do Tumor primário (diâmetro da massa, invasão e infiltração nos tecidos vizinhos). "N" significa linfonodos e indica o comprometimento ou não dos linfonodos regionais. "M" significa Metástases e realça sua presença. A principal falha dos sistemas de estadiamento é a sua incapacidade de abranger os numerosos casos de neoplasia aparentemente local ou regional onde estão presentes micrometástases indetectáveis aos métodos diagnósticos atuais.

Benefícios Concedidos a Portadores de Neoplasia

Informações mais detalhadas no *site* do Instituto Nacional de Câncer (www.inca.gov.br/orientacoes/faq.html).

Modalidades de Tratamento do Câncer[1,2,9,14,22]

A pesquisa de novas formas de tratamento do câncer tem se beneficiado dos avanços científicos. Um exemplo são os tumores sólidos que representam um grande obstáculo à quimioterapia. Isso é devido a diversos fatores, entre eles a irrigação sangüínea irregular de certas áreas do tumor, o que dificulta a chegada dos agentes antineoplásicos, em concentração suficiente nestas áreas. Ocorre também extensa neovascularização (angiogênese). Pesquisas foram realizadas e descobriram a endostatina e a angiostatina, dois peptídeos endógenos, altamente potentes, com a intenção de inibir a angiogênese.

Novos medicamentos antineoplásicos serão criados a partir do Projeto Genoma, que irá possibilitar o mapeamento genético do paciente e do tipo de alteração ocorrida em seu DNA que possibilitou a desordem celular, conseqüentemente a geração de um tumor.

Tipos de modalidades de tratamento do câncer:

Radioterapia

Tem o seu fundamento na destruição de células através da radiação ionizante.

Cerca de 60% de todas as pessoas com câncer recebem radioterapia em algum momento de suas doenças[22].

A radioterapia pode ser usada para dar alívio ao paciente e melhorar a qualidade de vida, diminuir o tamanho dos tumores, diminuir ou estancar hemorragias, ou atuar sobre outros sintomas, como dor.

Pode ser dividida em duas modalidades:

- *Externa ou teleterapia:* a escolha da radioterapia depende do tipo de câncer e da profundidade em que se encontra o tumor. A área de tratamento é marcada antes do início da radioterapia, o que é chamado de planejamento. A aplicação é feita com o paciente sempre na mesma posição em que foi feito o planejamento. Cada aplicação dura alguns minutos. Um técnico, através de um circuito de televisão, sempre observa o paciente, e pode ouvi-lo através de um alto-falante. O paciente durante o tratamento não sente dor, pois a radiação não é sentida nem ouvida. Os equipamentos utilizados em teleterapia com raios X são os aceleradores lineares (AL), máquinas de raios X e os equipamentos com fontes radioativas (aparelhos de raios gama).
- *Braquiterapia:* a fonte emissora de radiação situa-se próximo ou em contato com a área a ser irradiada. Geralmente, usam-se o Césio 137 e o Irídio 192.

Grau de radiossensibilidade das neoplasias:

- *Neoplasias de alta radiossensibilidade:* leucemias, linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin, tumor de Wilms, tumor de Ewing, seminomas, disgerminoma do ovário e o meduloblastoma.
- *Neoplasias de média radiossensibilidade:* geralmente, os carcinomas epidermóides e os adenocarcinomas, que representam a maioria das neoplasias malignas, são de média sensibilidade.
- *Tumores de baixa radiossensibilidade:* sarcomas e melanomas.

Os tratamentos radioterápicos podem ser divididos em:

- Exclusiva.
- Paliativa.
- Neoadjuvante.
- Adjuvante.
- Intra-operatória.

Existem ainda os riscos de toxicidade tardia, geralmente decorrentes de alterações inflamatórias nos locais que receberam irradiação.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

O médico especialista em radioterapia deve esclarecer ao paciente os riscos e os sintomas possíveis, que dependem da dose utilizada e da área acometida, bem como da aparelhagem e do tipo de energia utilizada.

Caso o paciente apresente algum sintoma novo que o incomode, ou ainda um dos sintomas relacionados abaixo, deve procurar orientação médica, o mais rápido possível.

- Febre (temperatura igual ou maior que 37,8ºC).
- Falta de ar ou dificuldade respiratória.
- Dificuldade de controlar a urina.
- Dificuldade na visão (dupla ou borrada).
- Dor de localização ou intensidade anormal.
- Sangramento de qualquer região, que persista por tempo mais prolongado.

Cirúrgico

A cirurgia continua sendo uma das principais modalidades de tratamento dentro da oncologia para a maioria os tumores sólidos.

Podemos dividir os tipos de tratamento cirúrgico nas seguintes modalidades principais:

- Tratamento citorredutor.
- Cirurgia citorredutora.
- Cirurgia para metástases com intenção curativa.
- Cirurgia paliativa em que o objetivo principal é a melhora na qualidade de vida ou resolução de um quadro de urgência médica.
- Cirurgia reconstrutora ou de reabilitação.
- Cirurgia para emergência oncológica.
- Cirurgia para doença residual.

Bioterapia ou Terapia Biológica

Tratamento com agentes derivados de fontes biológicas e/ou que alteram as respostas biológicas.

Exemplos: interferon, interleucina-2, interleucina-4, fatores de crescimento hematopoiéticos (filgrastima), fator de necrose tumoral e BCG®.

Quimioterapia

A quimioterapia é o método que utiliza compostos químicos, chamados quimioterápicos, no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antiblástica.

O primeiro quimioterápico antineoplásico foi desenvolvido a partir do gás mostarda, usado nas duas Guerras Mundiais como arma química. Após a exposição de soldados a este agente, observou-se que eles desenvolveram hipoplasia medular e linfóide, o que levou ao seu uso no tratamento dos linfomas malignos. A partir da publicação, em 1946, dos estudos clínicos feitos com o gás mostarda e das observações sobre os efeitos do ácido fólico em crianças com leucemias, verificou-se avanço crescente da quimioterapia antineoplásica. Atualmente, quimioterápicos mais ativos e menos tóxicos encontram-se disponíveis para uso na prática clínica. Os avanços verificados nas últimas décadas, na área da quimioterapia antineoplásica, têm facilitado consideravelmente a aplicação de outros tipos de tratamento de câncer e permitido maior número de curas.

Para muitos tipos de tumores, a quimioterapia tem assumido papel primordial no tratamento, mas para a maioria dos tumores em adulto ainda é freqüentemente empregada com finalidade adjuvante ou paliativa.

A quimioterapia pode ser utilizada em combinação com a cirurgia e a radioterapia. De acordo com as suas finalidades, a quimioterapia é classificada em:

- Curativa — quando é usada com o objetivo de se conseguir o controle completo do tumor, como nos casos de doença de Hodgkin, leucemias agudas, carcinomas de testículo, coriocarcinoma gestacional e outros tumores.
- Adjuvante — quando se segue à cirurgia curativa, tendo o objetivo de esterilizar células residuais locais ou circulantes, diminuindo a incidência de metástases à distância. Prevenir micrometástases. Exemplo: quimioterapia adjuvante aplicada em caso de câncer de mama operado em estádio II.
- Neoadjuvante ou prévia — quando indicada para se obter a redução parcial do tumor, visando permitir uma complementação terapêutica com a cirurgia e/ou radioterapia. Exemplo: quimioterapia pré-operatória aplicada em caso de sarcomas de partes moles e ósseos.
- Paliativa — não tem finalidade curativa. Paciente com metástase diagnosticada ou recidiva. Usada com a finalidade de melhorar a qua-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

lidade da sobrevida do paciente. É o caso da quimioterapia indicada para carcinoma indiferenciado de células pequenas do pulmão.

- Sinergismo — com outras terapêuticas como a radioterapia, quando utilizado concomitantemente, aumenta mutuamente os efeitos terapêuticos.

Critérios para Aplicação da Quimioterapia: para evitar os efeitos tóxicos intoleráveis dos quimioterápicos e que eles ponham em risco a vida dos pacientes, são obedecidos critérios para a indicação da quimioterapia. Esses critérios são variados e dependem das condições clínicas do paciente e das drogas selecionadas para o tratamento.

A seguir, são listados alguns requisitos ideais para a aplicação da quimioterapia:

Condições Gerais do Paciente[2]

- Menos de 10% de perda do peso corporal desde o início da doença;
- Ausência de contra-indicações clínicas para as drogas selecionadas;
- Ausência de infecção ou infecção presente, mas sob controle;
- Capacidade funcional correspondente aos três primeiros níveis, segundo os níveis propostos por Zubrod e Karnofsky[2] (Tabela 1.1).

Contagem das células do sangue e dosagem de hemoglobina (os valores exigidos para aplicação da quimioterapia em crianças são menores):

- Leucócitos: > 4.000/mm³
- Neutrófilos segmentados: > 2.000/mm³
- Plaquetas: > 150.000/mm³
- Hemoglobina: > 10g/dl

Dosagens séricas:

- Uréia: < 50mg/dl.
- Creatinina: < 1,5mg/dl.
- Bilirrubina total: < 3,0mg/dl.
- Ácido úrico: < 5,0mg/dl.
- Transaminases: < 50Ul/ml.

Deve-se levar em consideração, também, a qualidade de vida do paciente.

Têm-se utilizado muito a associação de tratamentos objetivando um tratamento multidisciplinar.

As principais armas terapêuticas disponíveis na oncologia são ainda a cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e hormonoterapia.

Ensaios Clínicos[1]

Na Tabela 1.2 constam as principais características dos ensaios clínicos segundo suas fases.

Causas do Câncer[1,2,14]

As causas de câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando ambas inter-relacionadas. As causas externas relacionam-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural. As causas internas são, na maioria das vezes, geneticamente predeterminadas, estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Esses fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células normais.

Tabela 1.1
Níveis Propostos por Zubrod e Karnofsky e Seus Critérios

Níveis		
Zubrod	*Karnofsky*	*Critérios*
0	100-90%	Paciente assintomático ou com sintomas mínimos
1	89-70%	Paciente sintomático, mas com capacidade para o atendimento ambulatorial
2	69-50%	Paciente permanece no leito menos da metade do dia
3	49-30%	Paciente permanece no leito mais da metade do dia
4	29-10%	Paciente acamado, necessitando de cuidados constantes

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 1.2 Principais Características dos Ensaios Clínicos Segundo suas Fases			
Tipo de Ensaio/Critérios	*Fase I*	*Fase II*	*Fase III*
Objetivo	Determinar a dose máxima tolerada	Estabelecer a atividade clínica	Comparar a eficácia com tratamento padrão
Objetivo principal da análise	Toxicidade	Resposta	Sobrevida
Número de pacientes necessários	5-15	15-50	300-3.000
Duração	Semanas	Meses	Anos
Randomização	Nunca	Às vezes	Sempre
Multicêntrico	Infreqüente	Freqüentemente	Freqüentemente

De todos os casos, 80% a 90% dos cânceres estão associados a fatores ambientais. Alguns deles são bem conhecidos: o cigarro pode causar câncer de pulmão, a exposição excessiva ao sol pode causar câncer de pele, e alguns vírus podem causar leucemia. Outros estão em estudo, tais como alguns componentes dos alimentos que ingerimos, e muitos são ainda completamente desconhecidos. O envelhecimento traz mudanças nas células que aumentam a sua suscetibilidade à transformação maligna. Isso, somado ao fato de as células das pessoas idosas terem sido expostas por mais tempo aos diferentes fatores de risco para câncer, explica em parte o porquê de o câncer ser mais freqüente nesses indivíduos. Os fatores de risco ambientais de câncer são denominados cancerígenos ou carcinógenos. Esses fatores atuam alterando a estrutura genética (DNA) das células.

O surgimento do câncer depende da intensidade e duração da exposição das células aos agentes causadores de câncer. Por exemplo, o risco de uma pessoa desenvolver câncer de pulmão é diretamente proporcional ao número de cigarros fumados por dia e ao número de anos que ela vem fumando.

Fatores de Risco de Natureza Ambiental

Os fatores de risco de câncer podem ser encontrados no meio ambiente ou podem ser herdados. A maioria dos casos de câncer (80%) está relacionada ao meio ambiente, no qual encontramos um grande número de fatores de risco. Entende-se por ambiente o meio em geral (água, terra e ar), o ambiente ocupacional (indústrias químicas e afins), o ambiente de consumo (alimentos, medicamentos), o ambiente social e cultural (estilo e hábitos de vida).

As mudanças provocadas no meio ambiente pelo próprio homem, os "hábitos" e o "estilo de vida" adotados pelas pessoas, podem determinar diferentes tipos de câncer.

Abaixo temos os principais fatores ambientais que podem desenvolver câncer:

- Alcoolismo.
- Fatores ocupacionais.
- Hábitos alimentares.
- Hábitos sexuais (HPV).
- Medicamentos.
- Radiações.
- Tabagismo.

Hereditariedade

São raros os casos de cânceres que se devem exclusivamente a fatores hereditários, familiares e étnicos, apesar de o fator genético exercer um importante papel na oncogênese. Um exemplo são os indivíduos portadores de retinoblastoma que, em 10% dos casos, apresentam história familiar deste tumor.

Alguns tipos de câncer de mama, estômago e intestino parecem ter um forte componente familiar, embora não se possa afastar a hipótese de exposição dos membros da família a uma

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

causa comum. Determinados grupos étnicos parecem estar protegidos de certos tipos de câncer: a leucemia linfocítica é rara em orientais, e o sarcoma de Ewing é muito raro em negros.

Prevenção do Câncer[14]

O conceito de prevenção permeia todas as atividades relacionadas ao controle do câncer. É comum se distinguir três formas de prevenção:

- *Prevenção primária:* refere-se aos esforços para se reduzir ou eliminar exposições às substâncias carcinogênicas, impedindo a iniciação ou promoção do processo de carcinogênese.
- *Prevenção secundária:* inclui o rastreamento (*screening*) e os programas de detecção precoce do câncer, buscando melhorar o prognóstico da doença.
- *Prevenção terciária:* refere-se ao tratamento dos pacientes com câncer, com a finalidade de prevenir as complicações clínicas ou a morte prematura.

Segue abaixo uma lista de dez dicas para se proteger do câncer[14]:

1. Pare de fumar! Esta é a regra mais importante para prevenir o câncer.
2. Uma dieta alimentar saudável pode reduzir as chances de câncer em pelo menos 40%. Coma mais frutas, legumes, cereais e menos carnes e alimentos gordurosos. Sua dieta deveria conter diariamente pelo menos 25 gramas de fibras, e a quantidade de gordura não deveria ultrapassar 20% do total de calorias ingeridas.
3. Procure abrir mão totalmente ou limitar a ingestão de bebidas alcóolicas. Os homens não devem tomar mais do que dois drinques por dia, enquanto as mulheres devem limitar este consumo a um drinque. Além disso, incorpore a prática de exercícios físicos à sua rotina diária. Exercite-se moderamente durante pelo menos 30 minutos, cinco vezes por semana.
4. A mulher deve fazer um auto-exame das mamas todo mês. Com 35 anos de idade a mulher deverá submeter-se a uma mamografia de base; com 40 anos, um ou duas mamografias de segmento; a partir dos 50 anos, uma mamografia anual.
5. A mulher a partir dos 20 anos deverá submeter-se anualmente a um exame preventivo do colo do útero (Papanicolau).
6. O homem deverá fazer um auto-exame dos testículos todo mês.
7. Homens e mulheres com mais de 50 anos devem solicitar ao médico um exame anual de sangue oculto nas fezes.
8. Os homens com mais de 50 anos devem procurar o médico regularmente para o exame de toque retal para prevenir o câncer de próstata.
9. Evite a exposição prolongada ao sol e use filtro protetor solar fator 15 ou superior.
10. Faça regularmente um auto-exame da boca e da pele.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

CAPÍTULO 1.1

Tipos de Câncer

Segue abaixo uma listagem dos principais tipos de câncer que serão a seguir detalhados e, alguns deles, com a estimativa para 2003 das taxas brutas de incidência e mortalidade para homens e mulheres no Brasil.

- Câncer de boca.
- Câncer de cabeça e pescoço.
- Câncer de mama.
- Câncer de pele (não-melanoma e melanoma).
- Câncer de pulmão (células não-pequenas).
- Câncer de pulmão (células pequenas).
- Câncer gastrintestinal:
  - Colorretal.
  - Esôfago.
  - Estômago.
  - Fígado.
  - Pâncreas e das vias biliares.
- Câncer ginecológico:
  - Cérvice.
  - Endométrio.
  - Neoplasia trofoblástica gestacional.
  - Ovário.
  - Vulva.
- Câncer geniturinário:
  - Bexiga.
  - Pênis.
  - Próstata.
  - Rim.
  - Tumor germinativo de testículo.
- Carcinoma de local primário desconhecido.
- Mesotelioma.
- Neoplasias hematológicas:
  - Leucemias agudas.
  - Leucemias crônicas.
  - Mieloma múltiplo.
  - Doença de Hodgkin.
  - Linfomas não-Hodgkin.
- Osteossarcoma.
- Rabdomiossarcoma pediátrico.
- Sarcomas de partes moles.
- Timoma e carcinoma tímico.
- Tumores cerebrais no adulto (gliomas).
- Tumores endócrinos.

A seguir, veremos os principais tipos de tumores com suas particularidades:

Câncer de Boca

Este tipo de câncer não é dos mais freqüentes, representando menos de 5% do total da incidência no âmbito mundial, com as maiores taxas encontradas na Austrália e no Canadá, principalmente em pacientes do sexo masculino, tabagista e etilista.

No Brasil, ele assume importância por causa do câncer de lábio, uma vez que se trata de um país tropical que sustenta também em sua

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

economia atividades rurais nas quais os trabalhadores ficam expostos de forma continuada à luz solar. O câncer de lábio é mais freqüente em pessoas brancas, e registra maior ocorrência no lábio inferior com relação ao superior. O câncer em outras regiões da boca acomete principalmente tabagistas e os riscos aumentam quando o tabagista é também alcoólatra.

Topografia anatômica do câncer bucal:

- 40,8% — Lábios.
- 20,8% — Língua.
- 16,7% — Assoalho de língua.
- 6,9% — Trígono retromolar.
- 5,6% — Gengiva.
- 4,9% — Palato mole.
- 3,7% — Palato duro.
- 0,3% — Úvula.
- 0,2% — Mucosa jugal.
- 0,1% — Vestíbulo.

Os fatores que podem levar ao câncer de boca são o vício de fumar cachimbos e cigarros, o consumo de álcool, a má higiene bucal e o uso de próteses dentárias mal-ajustadas.

Lesões que podem ser precursoras do câncer bucal:

- *Leucoplasia:* lesão branca que pode aparecer em qualquer local da boca e que não regride em 15 dias. O risco maior é do portador deste tipo de lesão que usa tabaco em qualquer forma (mascado, cigarro, cachimbo).
- *Eritroplasia:* lesão vermelha, persistente, indolor, sem sangramento e que algumas vezes pode significar um câncer no seu estágio inicial de desenvolvimento.

O principal sintoma deste tipo de câncer é o aparecimento de feridas na boca que não cicatrizam em uma semana. Outros sintomas são ulcerações superficiais com menos de 2cm de diâmetro e indolores, podendo sangrar ou não, e manchas esbranquiçadas ou avermelhadas nos lábios ou na mucosa bucal. Dificuldade de fala, mastigação e deglutição, além de emagrecimento acentuado, dor e presença de linfadenomegalia cervical (íngua no pescoço) são sinais de câncer de boca em estádio avançado.

O Auto-exame da Boca

O auto-exame deve ser feito em um local bem iluminado, diante do espelho. O objetivo é identificar lesões precursoras do câncer de boca. Devem ser observados sinais como mudança na cor da pele e mucosas, endurecimentos, caroços, feridas, inchações, áreas dormentes, dentes quebrados ou amolecidos e úlcera rasa, indolor e avermelhada.

A cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia são, isolada ou associadamente, os métodos terapêuticos aplicáveis ao câncer de boca. Em se tratando de lesões iniciais, ou seja, restritas ao local de origem, sem extensão a tecidos ou estruturas vizinhas e muito menos a linfonodos regionais ("gânglios"), e dependendo da sua localização, pode-se optar ou pela cirurgia ou pela radioterapia, visto que ambas apresentam resultados semelhantes, expressos por um bom prognóstico (cura em 80% dos casos). Nas demais lesões, se operáveis, a cirurgia está indicada, associada ou não à radioterapia. Quando existe linfonodomegalia metastática (aumento dos "gânglios"), indica-se o esvaziamento cervical do lado afetado, sendo o prognóstico do caso bastante reservado. A cirurgia radical do câncer de boca evoluiu sobremaneira, com a incorporação de técnicas de reconstrução imediata, permitindo largas ressecções e uma melhor recuperação do paciente. As deformidades, porém, são ainda grandes, e o prognóstico dos casos, intermediário.

A quimioterapia é empregada nos casos avançados, visando à redução do tumor, a fim de possibilitar o tratamento posterior pela radioterapia ou cirurgia. O prognóstico nestes casos é extremamente grave, tendo em vista a impossibilidade de controlar-se totalmente as lesões extensas, a despeito dos tratamentos aplicados.

Câncer de Cabeça e Pescoço

Representa 5% de todos os tumores humanos e 95% dos casos são de células escamosas.

Atinge pacientes entre 40 e 70 anos de idade. Os locais mais comuns são a cavidade oral (visto em câncer de boca) e a laringe.

Fatores etiológicos implicados na incidência de câncer de cabeça e pescoço: gás mostarda, nitrosaminas, fumo, asbesto, álcool etílico e exposição à radiação.

Os carcinomas da região de cabeça e pescoço são classificados de acordo com a região anatômica. Essas regiões são: cavidade nasal e seios paranasais, nasofaringe, cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tratamentos: cirurgia (laringectomia, dissecção radical completa clássica, dissecção do pescoço modificada, reconstrução), radioterapia e quimioterapia (usa-se comumente o fluorouracil e a cisplatina. Há outros antineoplásicos usados em câncer de cabeça e pescoço, como paclitaxel ou docetaxel, vinorelbina, gencitabina).

Câncer de Mama

O câncer de mama pode ocorrer em mulheres e homens (1%). Aproximadamente para cada 200 casos de câncer de mama em mulheres existe um em homem.

Como no caso do câncer da próstata entre homens, observou-se um aumento considerável da taxa de mortalidade por câncer de mama entre mulheres, de 1979 a 2000, passando de 5,77/100.000 a 9,74/100.000, correspondendo a uma variação porcentual relativa de +80,3%. Os números de óbitos e de casos novos esperados para 2003, na população feminina, são, respectivamente, 9.335 e 41.610. Estes números esperados correspondem a taxas brutas de mortalidade e incidência de 10,40/100.000 e 46,35/100.000, respectivamente[14] (Tabela 1.10).

Cerca de 80% dos tumores de mama são descobertos pela própria mulher, palpando suas mamas incidentalmente. Quando isto ocorre, eles já apresentam um tamanho grande, o que dificulta o tratamento. O que se pretende é a descoberta desses tumores de tamanho o menor possível (de 1 a 3cm), de maneira que a doença seja tratada ainda em fase inicial. Os recursos terapêuticos são, então, mais eficazes, permitindo tratamentos menos mutiladores e com maiores probabilidades de controle.

Diagnóstico do câncer de mama: são três os procedimentos básicos no rastreamento e no diagnóstico do câncer de mama:

- Auto-exame das mamas.
- Exame clínico das mamas.
- Mamografia.

Como procedimentos auxiliares no diagnóstico temos:

- Ultra-sonografia.
- Exame citológico (punção aspirativa com agulha fina e citologia da descarga papilar).
- Exame histopatológico (biópsia).

Auto-exame da mama: é a técnica através da qual a mulher examina as suas próprias mamas. A recomendação é que ele seja feito mensalmente, após a menstruação e iniciar a partir dos 20 anos. Para as mulheres que não menstruam, como, por exemplo, aquelas que já se encontram na menopausa, ou as que se submeteram a histerectomia (retirada do útero), ou ainda aquelas que estão amamentando, deve-se escolher arbitrariamente um dia do mês e realizar o auto-exame todo mês neste dia. Este artifício serve para que a mulher crie o hábito e não esqueça de realizar o auto-exame das mamas. Este exame permite a descoberta de nódulos de mama tanto benignos quanto malignos. É imprescindível que a mulher sempre procure um médico para avaliação de qualquer alteração encontrada. Ressaltando que, por meio do exame sistemático e periódico das mamas, feito pela própria mulher, é possível surpreender tumores malignos de pequenas dimensões permitindo um tratamento adequado e, conseqüentemente, um bom prognóstico.

Os fatores de risco não são a causa do problema, mas aumentam a possibilidade de a mulher desenvolver a doença. São eles:

- História pessoal e familiar de câncer de mama.
- História pessoal de câncer de útero ou de ovário.
- Doença benigna da mama, como hiperplasia epitelial.
- Início precoce e término tardio da menstruação.
- Ausência de gestações ou gestações tardias.
- Uso de hormônios exógenos.
- Exposição à radiação.
- Consumo de álcool.
- Obesidade e dieta hiperlipídica.

Analogamente ao observado na população mundial, o câncer de mama continua a ser a primeira causa de mortalidade por câncer entre as mulheres brasileiras. O aumento temporal observado de 1979 a 1998 é compatível com a crescente urbanização da população brasileira, o que, provavelmente, levou ao aumento da prevalência da exposição a fatores de risco de câncer de mama, como, por exemplo, a primeira gravidez em idade tardia.

Câncer de Pele

O câncer de pele é um tumor maligno caracterizado pela presença de células que cres-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

cem e se multiplicam de maneira anormal e descontrolada. É um tipo de câncer cada vez mais freqüente e que afeta um grande número de pessoas em todo o mundo. Qualquer pessoa poderá desenvolver o câncer de pele. A pele é formada por diversas camadas diferentes e, de acordo com a camada acometida por esse crescimento anormal e descontrolado das células, teremos os diferentes tipos. Os mais comuns são: carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular ou epidermóide (CEC) e melanoma maligno. É muito importante conhecer mais sobre o câncer de pele já que é possível preveni-lo e curá-lo quando o diagnóstico for precoce.

Para 2003, estima-se a ocorrência de 39.000 casos novos entre homens, correspondendo a uma taxa de incidência de 44,84/100.000, e de 43.155 entre mulheres, refletindo uma taxa de incidência de 47,80/100.000[14]. Quanto ao melanoma, sua letalidade é elevada.

São sinais característicos do câncer de pele:

1. Lesão em forma de nódulo, de coloração rósea, avermelhada ou escura, de crescimento lento, porém progressivo.
2. Qualquer pinta na pele de crescimento progressivo, que apresente prurido (coceira), sangramento freqüente, ou mudança nas suas características (coloração, tamanho, consistência, etc.).
3. Qualquer ferida que não cicatrize espontaneamente em quatro semanas.
4. Qualquer mancha de nascimento que mude de cor, espessura, ou tamanho.

Fatores de Risco

- Exposição intensa ao sol, principalmente quando não são tomados os cuidados necessários;
- Radiação ultravioleta (presente nos raios solares e nas cabines de bronzeamento artificial);
- Substâncias químicas como benzeno, arsênico, hidrocarbonetos, radiografia, etc...;
- Radiação (radiografia);
- Pele clara, cabelos loiros ou ruivos e olhos azuis ou verdes;
- Tabagismo;
- Fatores genéticos (algumas doenças de pele de caráter hereditário, história de câncer de pele em parentes próximos);
- Algumas lesões de pele preexistentes (cicatrizes, leucoplasias, ceratose actínica, xeroderma pigmentoso etc.);
- Pessoas com imunidade reduzida (doenças ou medicamentos).

Tipos de Câncer de Pele

CBC (Carcinoma Basocelular)

É o mais benigno dentre os cânceres de pele, tem baixo risco de originar metástases e sua malignidade é local, ou seja, invade e destrói tecidos adjacentes, até mesmo os ossos. Dentre os diversos tipos de câncer de pele, este é o mais comum, correspondendo a 75% do total. Acomete principalmente adultos com mais de 40 anos.

Geralmente ocorre nos dois terços superiores da face (nariz, testa, pálpebras, bochecha), sendo menos comum em outras regiões do corpo.

A proteção solar é a melhor forma de prevenir o seu surgimento.

Por ser um tumor de crescimento muito lento e que não dá metástases (não envia células para outros órgãos), é o de melhor prognóstico entre os cânceres da pele. No entanto, pode apresentar característica invasiva e, com o seu crescimento, destruir os tecidos que o rodeiam atingindo até a cartilagem e os ossos.

Histologicamente, a maior parte dos CBC´s parece originar-se da epiderme e dos folículos pilosos.

Inicia-se como pequena lesão consistente, de cor rósea ou translúcida e aspecto "perolado", liso e brilhante, com finos vasos sangüíneos na superfície e que cresce progressiva e lentamente. Na sua evolução pode ulcerar (formar ferida) ou sangrar devido a pequenos traumatismos (como o roçar da toalha de banho), podendo com isso ter constantemente uma crosta escura (sangue coagulado) na sua superfície.

Algumas lesões são pigmentadas porém de coloração escura (basocelular pigmentado), outras crescem em extensão atingindo vários centímetros sem, contudo, aprofundar-se nos tecidos abaixo dela (basocelular plano-cicatricial). A forma mais agressiva acontece quando o tumor invade os tecidos em profundidade (basocelular terebrante), com grande potencial destrutivo principalmente se atingir o nariz ou os olhos.

O tratamento do carcinoma basocelular é na maioria das vezes cirúrgico ou pela destruição direta através de cauterização química, criocirurgia com nitrogênio líquido ou radioterapia.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Fatores Predisponentes

- Exposição intensa ao sol, principalmente quando não são tomados os cuidados necessários;
- Pessoas com pele, cabelos e olhos claros;
- Pessoas ruivas e/ou sardentas;
- Outros casos de câncer de pele na família;
- Irradiações radioterápicas anteriores;
- Exposição e/ou contato freqüente e prolongado aos compostos do arsênico.

Carcinoma Espinocelular (CEC) ou Epidermóide

Este tipo de câncer de pele tem um caráter mais invasor podendo causar metástases com maior freqüência. Pode acometer pele normal mas geralmente tem origem em lesões preexistentes como queratoses solares, leucoplasias, cicatrizes de queimaduras, úlceras. O carcinoma espinocelular tem origem no queratinócio da epiderme, podendo também surgir no epitélio escamoso das mucosas.

Freqüência de 25% dos casos.

Acomete, principalmente, adultos com mais de 50 anos.

Formam lesões elevadas ou vegetantes (aspecto de couve-flor).

Fatores Predisponentes

- Exposição intensa ao sol, principalmente quando não são tomados os cuidados necessários;
- Tabagismo;
- Exposição a arsênico, alcatrão e hidrocarbonetos tópicos;
- Alterações da imunidade.

As localizações mais comuns são: lábio inferior, orelhas, face, dorsos das mãos, mucosa bucal e genitália externa.

Melanoma Maligno

O termo melanoma foi empregado pela primeira vez em 1906 por Carswell, para designar as neoplasias malignas pigmentares. O termo maligno foi acrescentado pela comunidade médica para mostrar que era um tumor de crescimento rápido, que logo comprometia os linfonodos e que recidivavam após o tratamento cirúrgico. O autor que mais influenciou o tratamento do melanoma foi William Sampson Handley. Ele publicou no *Lancet*, em 1907, o trabalho que se tornou um clássico: *Patologia dos tumores melanóticos em relação com o seu tratamento cirúrgico*.

É o mais maligno dentre os cânceres de pele, geralmente ocorrendo em adultos entre 20 e 50 anos, sendo mais freqüente no sexo feminino e pessoas da raça branca. Acima de 50 anos é mais freqüente em homens e abaixo dos 40 anos em mulheres. É uma doença maligna dos melanócitos. A cada dia 12 mulheres e sete homens morrem de melanoma nos EUA e 1,25 bilhão de dólares são gastos a cada ano no cuidado de pacientes portadores de melanoma cutâneo.

Tabela 1.3
Sobrevida de Cinco Anos nos Diferentes Estádios de Melanoma[4]

Estádio	*Descrição*	*Sobrevida de Cinco Anos*
I	T1-T2aN0M0	95%
II	T2b-T4bN0M0	70%
III	Qualquer T, N1-3, M0	40%
IV	Qualquer T qualquer N, M1	5%

Os principais fatores de risco envolvidos no seu desenvolvimento são:

- Exposição intensa ao sol, principalmente quando não são tomados os cuidados necessários;
- Fatores genéticos: familiares acometidos;
- Fatores físicos: raios UV (exposição ao sol sem proteção, exposição ao sol desde a infância, queimaduras solares etc.);
- Alterações da imunidade;
- Síndrome do *nevus* displásico;
- História prévia de melanoma: risco 3%-5% de um novo melanoma.

O melanoma tem origem, em mais da metade dos casos em áreas normais da pele. Pode também se originar da malignização de um *nevus* (sinal) preexistente que apresentou alterações:

- Crescimento assimétrico;
- Irregularidade nas bordas;

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

- Alteração de cor, com duas tonalidades ou mais;
- Diâmetro maior que 6mm;
- Sangramento;
- Coceira.

Formas Clínicas do Melanoma Cutâneo (MC)

Melanoma Disseminativo Superficial (MDS)

Corresponde a 70% dos melanomas. Mais comum em pessoas de pele clara. Tem longa fase de crescimento horizontal (superficial) antes do crescimento vertical (infiltração). Freqüentemente está associada a lesões preexistentes, como nevus displásicos. Localizado preferencialmente no tronco (dorso) nos doentes do sexo masculino e nos membros inferiores (pernas) nos do sexo feminino. A idade média é de 40 anos. Clinicamente é assimétrica, com bordas ligeiramente elevadas, arciformes, cujas margens são denteadas e irregulares, de superfície discretamente elevada e coloração variável desde marrom, preto, rosa até cinza e branco (correspondendo a áreas de despigmentação) e de diâmetro geralmente maior que 6mm (sistema ABCD).

Melanoma Nodular (MN)

Corresponde a 10%-15% dos melanomas. Caracteriza-se pelo crescimento rápido e predominantemente horizontal (infiltrativo), sendo, portanto, mais agressivos. Localizações mais freqüentes são no tronco, na cabeça e no pescoço. O MN pode ocorrer em qualquer faixa etária, porém a idade média está acima dos 40. Clinicamente a lesão mede de 1 a 2cm e é elevada em toda sua extensão. A cor é escura ou acinzentada. O nódulo pode crescer e apresentar aspecto polipóide, tornando-se, às vezes, rosado com traços castanho-enegrecido na periferia.

Melanoma Lentiginoso Acral (MLA)

Corresponde a 2%-8% dos melanomas em pacientes de pele clara, mas é o mais freqüente entre pessoas de pele escura (negros, hispânicos e asiáticos). Idade média de 55 a 65 anos. Ocorre nas palmas das mãos, na planta dos pés e sob as unhas. É o subtipo mais agressivo dos melanomas. Clinicamente a lesão é macular medindo em média de 2 a 3cm, de cor enegrecida (preta, marrom escuro, cinza) e com componente de crescimento lateral de bordas irregulares. Com a evolução, pápulas e nódulos podem estar presentes.

Melanoma Lentigo Maligno (MLM)

Corresponde a 5% dos melanomas de pele clara. É o tipo menos agressivo, ocorrendo predominantemente na face de pessoas idosas. Tem longa evolução e baixo índice de metástases à distância. Idade média de 70 anos. Clinicamente, caracteriza-se por lesão maculosa de coloração variando do marrom, preto ao cinza azulado,e com a evolução surgem pápulas e nódulos enegrecidos na superfície. O tamanho do MLM varia de 3 a 6cm ou mais de extensão, podendo medir de alguns milímetros até 1 a 2cm nas porções nodulares.

Segue abaixo uma orientação mais detalhada sobre os níveis de Clark (1969) e espessura de Breslow (1970) para melanoma.

Níveis de Clark

Corresponde à profundidade da invasão do melanoma na derma em cinco níveis:

- *Nível I:* melanoma confinado a epiderme e epitélio anexial sem invasão da derme papilar;
- *Nível II:* invasão da derme papilar porém com pequeno número de células de melanoma atingindo a interface entre a derme papilar e a reticular;
- *Nível III:* comprometimento de toda a derme papilar até a transição com a derme reticular sem porém invadi-la;
- *Nível IV:* invasão da derme reticular;
- *Nível V:* invasão da hipoderme.

Estudos prospectivos realizados por Breslow (profundidade da lesão primária) verificaram que a maioria dos melanomas abaixo de 0,76 mm de espessura não metastatizava. Outros autores (Bagley *et al.*) tentaram juntar ambos os dados de Breslow e os níveis de Clark para um estudo mais completo de prognóstico evolutivo, o qual resultou na classificação abaixo:

1) *Baixo risco:* melanoma de menos de 0,76mm de espessura e nível II ou III — mortalidade de 0%;

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

2) *Risco moderado:*

   a. melanoma de menos de 0,76mm de espessura e nível IV.

   b. melanoma de 0,76mm a 1,5mm de espessura.

   c. melanoma de mais de 1,5mm de espessura e nível III.

   Risco de mortalidade de 23%.

3) *Alto risco:* melanomas de mais de 1,5mm de espessura e níveis IV ou V. Risco de 37% de mortalidade.

Pesquisa do Linfonodo Sentinela

Na maioria das vezes os linfonodos são o primeiro sítio de disseminação do melanoma cutâneo (MC). Trata-se de uma disseminação linfonodal randômica de tal forma que nem sempre o linfonodo mais próximo do tumor é o primeiro a ser comprometido, porém, a progressão do melanoma segue uma ordem. A biópsia de linfonodo sentinela (BLS) é, sem dúvida, um dos mais importantes avanços da cirurgia oncológica atual. A BLS está indicada para os pacientes portadores de melanoma cutâneo com doença localizada, ou seja, sem evidência clínica de metástase tanto locorregional como à distância.

Está ainda reservada aos pacientes cuja lesão primária indique risco de ocorrência de metástase linfonodal, ou seja, com melanoma de espessura de Breslow maior que 1,0mm ou embora tenha espessura menor que 1,0mm, apresente outros achados anatomopatológicos de risco, como Clark IV, ulceração, sinais importantes de regressão, alto índice mitótico (acima de 6 mitoses/mm²), fase de crescimento vertical e invasão linfática.

A BLS define quais pacientes são canditados apropriados para linfadenectomia completa (aqueles com doença no LS) reservando para seguimento os pacientes com LS sem doença. Compreende três etapas fundamentais: a) linfocintilografia pré-operatória (LPO); b) biópsia do linfonodo sentinela propriamente dita (utilizando mapeamento linfático com corante vital e detecção gama intra-operatória) e c) exame do linfonodo sentinela.

O linfonodo sentinela (LS) é submetido a exame histopatológico convencional (HE) e a estudo imuno-histoquímico pesquisando HMB 45 e proteína S-100. Outros marcadores já têm-se mostrado úteis na identificação de célula de melanoma metastática no LS, como Melan-A/MART-1. Comparado com o exame histológico convencional, a imuno-histoquímica aumenta em 10 vezes a sensibilidade para detecção de micrometástases, sendo capaz de identificar uma célula de melanoma em um fundo de 105 leucócitos.

Setenta por cento dos linfonodos sentinelas coram-se pelo azul patente V ou azul de Isosulfan. Aproximadamente 84% dos linfonodos sentinela tornam-se "quentes" através do mapeamento pré e intra-operatório utilizando-se o tecnécio99 (99mTc – isótopo mais utilizado) e o gama probe. No entanto, a associação das duas técnicas nos dá uma porcentagem de positividade de encontro do linfonodo sentinela ao redor de 98%. O linfonodo sentinela deve ser examinado detalhadamente pelo patologista. Todo o material deve ser examinado e os cortes devem ser feitos de 1 em 1mm. Duas técnicas devem ser associadas para a pesquisa de micrometástases: a coloração pela hematoxilina-eosina e a imuno-histoquímica utilizando-se anticorpos monoclonais contra as proteínas S100 e HMB-45.

Quando o linfonodo sentinela é positivo indica-se, de imediato, a linfadenectomia completa. Quando for negativo encerra-se o procedimento com uma chance de 99% de não haver metástases linfáticas segundo a literatura.

O uso adequado da técnica de biópsia de linfonodo sentinela, também chamada de linfadenectomia seletiva, traz as seguintes vantagens:

- Uma biópsia de linfonodo sentinela negativa reduzirá a extensão, o custo e a morbidade de uma possível linfadenectomia eletiva;
- A remoção de um linfonodo sentinela positivo, seguida de uma dissecção completa, proverá melhor controle locorregional;
- Poderão ser selecionados pacientes candidatos às terapias adjuvantes, com o encontro do LNS positivo;
- Melhor estadiamento do paciente;
- Considerável benefício psicológico será oferecido ao paciente com LNS negativo — visto que a chance de doença metastática locorregional é reduzida.

A ultra-sonografia de alta resolução vem sendo considerada útil no diagnóstico diferencial entre linfoadenopatias inflamatórias e metastáticas. Vantagens desta técnica: possibilidade de detecção de linfonodos não-palpáveis no seguimento de pacientes portadores de melanoma, baixo custo e praticidade de realização.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Seguimento clínico do paciente (Grupo Brasileiro de Melanoma):

1. Exame físico completo;
2. Exame locorregional obrigatório (local operado e cadeias linfonodais);
3. Avaliação dermatológica completa (dermatoscopia de lesões névicas suspeitas).

A periodicidade deverá ser seguida da seguinte forma (Grupo Brasileiro de Melanoma):

- Primeiros dois anos: a cada três meses;
- Do 3º ao 5º ano: a cada seis meses;
- Do 6º ano em diante: anual.

Seguimento laboratorial do paciente[4]:

- Estádios I e II: radiografia de tórax (PA e perfil), LDH e fosfatase alcalina. PET-*scan* não se mostrou útil nesse grupo de pacientes (J Clin Oncol 17:1508, 1999; J Nucl Med 41:1491, 2000; Cancer 89:1019, 2000; J Am Acad Dermatol 42:606, 2000). Considerar ultra-sonografia da região de drenagem nodal a cada retorno, se a pesquisa do linfonodo sentinela não foi realizada.
- Estádio III: hemograma completo, função hepática (TGO, TGP, bilirrubinas totais e frações, gama-GT, fosfatase alcalina), LDH e tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome. Ressonância magnética do cérebro é opcional (baixa positividade). Mapeamento ósseo somente se indicado. PET-*scan* mostrou-se útil na detecção de metástase em pacientes no estádio III (Cancer 89:1019, 2000; J Am Acad Dermatol 42:606, 2000)[9].
- Estádio IV: hemograma completo, função hepática (TGO, TGP, bilirrubinas totais e frações, gama-GT, fosfatase alcalina), LDH e tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome. Incluir ressonância magnética do cérebro. Utilizar PET-*scan* somente em estádios III e IV com metástase única[4].

Tipos de Tratamentos e Indicações

O câncer de pele tem cura sendo esta mais freqüentemente obtida quando se detecta a lesão precocemente. Vários procedimentos poderão ser realizados visando à cura. A escolha do melhor tratamento deverá ser criterioso, sendo feito de acordo com o tipo de tumor, grau de invasão, localização e outros fatores.

Principais Tratamentos

- *Curetagem:* retirada da lesão através de instrumento cortante. É mais efetiva para lesões pequenas (menores que 1cm), superficiais e que não foram tratadas previamente. É sempre seguida por cauterização do local curetado.
- *Excisão cirúrgica:* corresponde à retirada da pele que contém a lesão, com margem de segurança que varia conforme o tipo de câncer. Posteriormente a pele é fechada através de pontos. Pode ser realizada em todos os tipos de câncer de pele, sendo o tratamento de escolha para o melanoma.
- *Criocirurgia:* nitrogênio líquido é aplicado diretamente sobre a lesão promovendo o congelamento seguido de descongelamento instantâneos do tecido tumoral levando à sua destruição. É indicado para CBC superficial e carcinoma espinocelular (CEC).
- *Quimioterapia:* uso de drogas citotóxicas sobre as lesões promovendo sua destruição. Dacarbazina, interferon alfa, interleucina-2, ainda em fase de estudo. Mais indicado quando em melanoma metastático como tratamento paliativo. A escolha do antineoplásico deve levar em consideração a qualidade de vida do paciente.
- *Cirurgia a laser:* aplicação de feixes de luz (raio *laser*) sobre a lesão para cortá-la ou vaporizar as células que a compõem.
- *Cirurgia micrográfica de MOHS:* corresponde à excisão do tumor e margens com análise microscópica das mesmas no decorrer do ato operatório. Tem uma grande eficácia produzindo bons resultados e baixas chances de recidiva. É uma técnica indicada para lesões recidivantes (já haviam sido retiradas anteriormente e voltaram a surgir no mesmo local) e com limites mal definidos. Em locais onde seja necessária a retirada mínima de tecido sadio como margem de segurança para não gerar deformidades estéticas (exemplo: região em volta dos olhos).
- *Radioterapia:* utilização de radiação ionizante dirigida diretamente à lesão impedindo que as células se multipliquem. Ainda em fase de estudo já que melanoma é radiossensível. Radioterapia adjuvante em estádio III.
- *Vacinas:* em estudo, com resultados promissores.

Cuidados Gerais com a Pele

- Evitar exposição solar prolongada (praia, clube, esportes ao ar livre etc.), principalmente nos horários entre 10:00 horas e 15:00 horas.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

- Aplicar protetor solar por todo o corpo cerca de 15 a 30 minutos antes de se expor ao sol e reaplicá-lo a cada duas horas, ou sempre que sair do mar, piscina, rio, lagoa ou ducha ou quando praticar atividades que promovam transpiração excessiva.
- Utilizar diária e regularmente protetores solares, mesmo em dias nublados ou nos casos de exposição indireta ao sol (ficar debaixo da barraca, na sombra de uma árvore, etc.).
- Usar chapéus de abas largas e óculos escuros com proteção UVA/UVB são boas opções.
- Utilizar filtro solar com FPS de no mínimo 15. Em pessoas com pele, cabelos ou olhos claros ou outros fatores que aumentem o risco, utilizar FPS 30 ou superior.
- Evitar o contato prolongado com substâncias como arsênico, benzeno, alcatrão e hidrocarbonetos sem equipamentos de proteção (luvas, máscaras).
- Combater o tabagismo.

Câncer de Pulmão

Nos EUA, estima-se que em 2002 foram diagnosticados mais de 170.000 casos novos de câncer de pulmão, sendo 91.000 na população masculina e 79.000 entre as mulheres. A incidência do câncer de pulmão na mulher é crescente, devido ao crescente hábito de fumar entre as mulheres.

A análise da mortalidade por este tumor, entre 1979 e 2000, demonstra que as taxas apresentaram uma variação porcentual relativa de +57% entre homens, passando de 7,73/100.000 para 12,13/100.000, e de +134% entre mulheres, passando de 2,33/100.000 para 5,33/100.000. Para o Brasil como um todo, os números de óbitos esperados para 2003 entre homens e mulheres são, respectivamente, 11.315 e 4.915. Já com relação aos casos novos, os números estimados para o ano 2003 são, entre homens e mulheres, 15.165 e 6.920, respectivamente. Os números absolutos de óbitos estimados para 2003 correspondem a taxas brutas de mortalidade de 13,00/100.000, entre homens, e 5,45/100.000, entre mulheres. Os números estimados de casos incidentes em 2003 refletem taxas brutas de incidência de 17,41/100.000, entre homens, e 7,72/100.000, entre mulheres[14] (Tabelas 1.10 e 1.11).

A importância do câncer de pulmão como causa de morte é enfatizada pelo fato de ser ele responsável pelo maior número de mortes por câncer no mundo. As estimativas para 2003, no Brasil, são compatíveis com a taxa mundial, indicando que, entre os tumores malignos, o câncer de pulmão representa a principal causa de mortes entre homens e a segunda mais freqüente entre mulheres. Sua incidência está entre as cinco mais elevadas, entre homens e mulheres.

Classificação[22]

O carcinoma de células escamosas é o tipo mais comum (30% a 64% de todos os cânceres de pulmão). O carcinoma anaplásico de pequenas células (19% a 25%), o carcinoma de grandes células (9% a 20%) e todos os outros tipos (1% a 3%). Destaca-se o carcinoma anaplásico pequenas células (*oat cell*). A expressão *oat cell* ganhou importância no linguajar médico por tratar-se de um subtipo especial de câncer pulmonar, caracterizado por um rápido crescimento, grande capacidade de disseminação e, inclusive, com invasão cerebral precoce. Apesar do alto grau de resposta ao tratamento, apresenta baixo porcentual de cura. Microscopicamente tem semelhança com grãos de aveia.

O PET *scan* não é usado de rotina no estadiamento de câncer de pulmão de pequenas células e o seu papel no estadiamento ainda é controverso. Alguns estudos preliminares sugerem que o exame seria útil na detecção de doença metastática e na avaliação da eficácia do tratamento (Semin Nucl Med 32: 272, 2002), porém não parece acrescentar no estadiamento em relação aos métodos convencionais (Proc ASCO 22: 2618, 2003)[4].

O carcinoma pulmonar de células não-pequenas subdivide-se em carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma anaplásico de grandes células.

O tabagismo, independentemente do tipo celular ou subcelular, é o principal fator de risco do câncer pulmonar, sendo responsável por 90% dos casos. O período de latência entre o início do tabagismo e o surgimento do câncer de pulmão é de cerca de 15 a 20 anos. Outros fatores relacionados são certos agentes químicos (como o arsênico, asbesto, berílio, cromo, radônio, níquel, cádmio e cloreto de vinila, principalmente encontrados no ambiente ocupacional), fatores dietéticos (baixo consumo de frutas e verduras), doença pulmonar obstrutiva crônica (enfisema pulmonar e bronquite crônica), fatores genéticos (que predispõem à ação

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

carcinogênica de compostos inorgânicos de asbesto e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos) e história familiar de câncer de pulmão.

O tratamento do câncer de pulmão apresenta três alternativas terapêuticas: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Estes métodos podem ser associados para obter melhores resultados. Tumores restritos ao pulmão, nos estádios I e II, devem ser operados e removidos. Nestes casos, a chance de cura e de até 70%. Nos outros estádios uma associação de quimioterapia e radioterapia, com eventual resgate cirúrgico, é a alternativa que melhor mostra resultados, porém não ultrapassando 30% de índice de cura. No estádio VI a quimioterapia é o tratamento mais indicado, porém as chances de cura são extremamente reduzidas. Até o momento não existe benefício comprovado pelo uso da imunoterapia.

Há notícias recentes sobre a descoberta de três genes que influenciariam no desenvolvimento do câncer de pulmão, que são os chamados 01F6, NPRL2 e FUS1 (estudo americano).

A sobrevivência é de apenas 15% sobrevivem por cinco anos após o tratamento. Essa taxa aumenta para 37% quando a doença é descoberta ainda localizada.

Câncer Colorretal

Existem os tumores benignos ou malignos. Nos benignos temos os adenomas tubular (90%), viloso (1%) e tubuloviloso. Já nos malignos temos o adenocarcinoma (70%), o tumor carcinóide (2%) ou o carcinoma do canal anal (raro).

O câncer colorretal abrange tumores que atingem o cólon (intestino grosso) e o reto. Tanto homens como mulheres são igualmente afetados, sendo uma doença tratável e freqüentemente curável quando localizada no intestino.

Inicia-se no revestimento ou na mucosa do intestino grosso. Pode disseminar-se para linfonodos e outras partes do organismo.

O câncer colorretal é a segunda causa mais comum de câncer nos EUA atingindo cerca de 140.000 pessoas anualmente e causando 60.000 mortes. Seu desenvolvimento está relacionado a hábitos alimentares e à hereditariedade. Considerava-se que esse câncer fosse exclusivo dos idosos; entretanto, esse tipo de câncer está afetando uma população cada vez mais jovem, provavelmente devido aos hábitos da população moderna. A incidência é a mesma para homem e mulheres.

A análise da mortalidade por esta neoplasia, entre 1979 e 2000, demonstra que as taxas apresentaram uma variação porcentual relativa de +76,7% entre homens, passando de 2,44/100.000 para 4,32/100.000, e +69% entre mulheres, passando de 2,80/100.000 para 4,75/100.000. Para o Brasil como um todo, os números de óbitos esperados para 2003, entre homens e mulheres, são, respectivamente, 3.700 e 4.270. Já com relação aos casos novos, os números estimados para 2003 são, entre homens e mulheres, 9.530 e 10.545, respectivamente. Os números absolutos de óbitos estimados para 2003 correspondem a taxas brutas de mortalidade de 4,24/100.000, entre homens, e 4,73/100.000, entre mulheres. Os números estimados de casos novos em 2003 refletem taxas brutas de incidência de 10,96/100.000, entre homens, e 11,73/100.000, entre mulheres[14].

Uma herança genética rara, chamada polipose familiar, caracteriza-se por centenas de pólipos que se formam sobre o cólon e reto. A menos que esta condição seja tratada, a polipose familiar é um fator predisponente para o desenvolvimento de câncer colorretal.

Fatores de risco associados ao câncer colorretal:

- Idade.
- Dieta.
- Pólipos.
- História pessoal.
- História familiar.
- Colite ulcerativa.

O indivíduo que tem câncer do cólon direito pode permanecer muito tempo assintomático ou com sintomas vagos: mal-estar, anemia por deficiência de ferro, cansaço, sangue nas fezes, alterações no funcionamento do intestino, fezes mais finas, eliminação de muco pelo reto, dor abdominal vaga, hemorróidas. Massa polipóide, vegetante e obstrução são incomuns. Sangramento visível.

No câncer do cólon esquerdo, a pessoa tem constipação intestinal (intestino preso), dificuldade para evacuar, desconforto no quadrante inferior esquerdo, cólicas e sangue oculto crônico nas fezes. Tumor estenosante, ulcerado e infiltrativo. Distensão do cólon proximal.

Já no câncer do reto, o primeiro sintoma é a vontade constante de ir ao banheiro (tenesmo) e a pessoa não se sente satisfeita, porque o tumor está ali e desperta um reflexo de eva-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

cuação. Há perda de sangue visível nas fezes, porque o tumor está baixo.

A perda de sangue nas fezes deve alerta a pessoa a procurar imediatamente um especialista para investigação completa

Hoje a colonoscopia é o exame mais importante para o diagnóstico do câncer colorretal. Nesse procedimento é introduzido um tubo flexível no reto do paciente sedado. Esse método permite o exame direto de toda a superfície interna do intestino grosso e lesões maiores ou muito pequenas são vistas e, no mesmo ato, já podem ser biopsiadas. Além disso, as lesões designadas como pólipos e que são precursoras do câncer podem ser ressecadas pelo colonoscópio, evitando uma cirurgia e, mais importante, prevenindo assim o aparecimento do câncer.

A monitorização de recorrência de câncer de cólon pode envolver exame físico, exames laboratoriais, incluindo testes para o marcador tumoral CEA, colonoscopia, radiografia de tórax, tomografia computadorizada de abdome e pelve.

A prevenção começa através da alimentação comendo muita fibra, vegetais, legumes frescos, cereais e frutas e evitando as carnes defumadas e as assadas na brasa. Além disso, é importante ensinar a população a valorizar os aspectos genéticos do câncer.

No mundo, o câncer do cólon e reto é a terceira neoplasia mais letal em homens, e a quarta em mulheres. Similarmente ao restante do mundo, o câncer do cólon e reto está entre as cinco primeiras causas de mortalidade por câncer, observando-se um aumento consistente ao longo das últimas duas décadas. Embora o câncer do cólon e reto tenha fatores de risco de natureza hereditária (por exemplo, polipose familiar), a extraordinária variabilidade internacional na mortalidade e incidência deste câncer sugere fortemente a existência de causas ambientais. Ao contrário do câncer do estômago, o aumento temporal da mortalidade observado no Brasil, a partir do fim da década de 1970, não é proporcional ao possível aumento de consumo de frutas e vegetais frescos, que se acredita sejam fatores de proteção contra este câncer. Além da possibilidade de prevenção primária, por meio do consumo de uma dieta rica em frutas, vegetais e fibras e pobre em gorduras animais, a mortalidade por câncer do cólon e reto pode ser controlada por meio de estratégias de detecção e tratamento precoces.

Na Tabela 1.4 pode-se observar as recomendações do INCa com relação a exames e sua freqüência.

Tabela 1.4
Recomendações do Instituto Nacional de Câncer (INCa)[14]

Indivíduos	*Idade*	*Exames*	*Freqüência*
Histórico familiar de câncer colorretal	A partir dos 35 anos	Detecção de sangue oculto nas fezes Endoscópico via retal	Anualmente
Casos de síndrome de Lynch	A partir dos 30 anos	Colonoscopia Enema com bário	A cada três anos
Colite ulcerativa	—	Endoscópico retal	A cada dois anos
História pessoal de câncer ou presença de pólipos	—	Endoscópico retal	Anualmente

Câncer de Esôfago

De acordo com as Estimativas de Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil, publicadas anualmente pelo INCa, o câncer de esôfago deverá atingir 6.895 pessoas (6.775 homens e 2.120 mulheres) e causar 5.595 mortes em 2003[14].

O câncer de esôfago é mais incidente a partir dos 40 anos, A doença é mais comum em homens e em pessoas de raça negra e está associado ao alto consumo de bebidas alcoólicas e de produtos derivados do tabaco (tabagismo). Outras condições que podem ser predisponentes para a maior incidência deste tumor são a tilose (hiperceratose nas palmas das mãos e na planta dos pés), a acalasia, o esôfago de Bar-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

rett, lesões cáusticas no esôfago, síndrome de Plammer-Vinson (deficiência de ferro), agentes infecciosos (papiloma vírus — HPV) e história familiar deste tipo de câncer.

O câncer de esôfago não apresenta muitos sintomas, e sua evolução se dá silenciosamente. Na maioria das vezes, a dificuldade de engolir (disfagia) já demonstra a doença em estado avançado. A dor na deglutição evolui da disfagia de alimentos sólidos, chegando até a de alimentos pastosos e líquidos. A perda de peso pode chegar até 10% do peso corporal. Como esse tipo de câncer se espalha facilmente ao fígado, a pessoa pode apresentar problemas de disfunção hepática, como dor, icterícia (cor amarela no corpo, principalmente no olho) e fígado aumentado.

Os sinais deste tipo de câncer são geralmente inexpressivos em estádios iniciais. Porém, alguns sintomas são característicos como a dificuldade ou dor ao engolir, dor retroesternal, dor torácica, sensação de obstrução à passagem do alimento, náuseas, vômitos e perda do apetite.

O diagnóstico é feito através da endoscopia digestiva, de estudos citológicos e de métodos com colorações especiais (azul-de-toluidina e lugol) para que seja possível se fazer o diagnóstico precoce, fazendo com que as chances de cura atinjam 98%. O diagnóstico geralmente é feito através da endoscopia. Se há presença de tumor, é feita uma biópsia (retirada de um pedaço do tecido para análise). Se o tumor for maligno, é feito então um estadiamento. Isso inclui exame físico completo, testes de sangue, e exames de imagem do tórax e do fígado para saber o tamanho do tumor, se há disseminação ao pulmão, linfonodos ou fígado.

O câncer de esôfago é uma doença mortal. A taxa de sobrevida de cinco anos é baixa, mesmo com tratamento agressivo. Esse tipo de câncer geralmente recidiva, apesar da cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia.

Câncer de Estômago

Segundo as Estimativas de Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil, publicadas pelo INCA, estão previstos 20.960 novos casos de câncer de estômago para 2003, no Brasil. O câncer de estômago será o quarto tipo de câncer mais mortal, com a previsão de 11.070 óbitos.

No restante do mundo, dados estatísticos revelam um declínio da incidência do câncer gástrico especificamente nos EUA, Inglaterra e em outros países mais desenvolvidos. A alta mortalidade é registrada atualmente na América Latina, principalmente nos países como Costa Rica, Chile e Colômbia.

O maior número de casos de câncer de estômago ocorre no Japão, onde encontramos 780 casos por 100.000 habitantes.

Para prevenir o câncer de estômago é fundamental uma dieta balanceada composta de vegetais crus, frutas cítricas e alimentos ricos em fibras. Além disso, é importante o combate ao tabagismo e diminuição da ingestão de bebidas alcoólicas.

Não há sintomas específicos do câncer de estômago. Porém, algumas características como perda de peso, anorexia, fadiga, sensação de plenitude gástrica, vômitos, náuseas e desconforto abdominal persistente podem indicar uma doença benigna ou mesmo o câncer de estômago. Sangramentos gástricos são incomuns em lesões malignas, entretanto, a hematêmese (vômito com sangue) ocorre em cerca de 10% a 15% dos casos de câncer de estômago.

O tratamento cirúrgico é a principal alternativa terapêutica para o câncer de estômago. A cirurgia de ressecção (gastrectomias) de parte ou de todo o estômago associada à retirada de linfonodos, além de permitir ao paciente um alívio dos sintomas, é a única chance de cura. Para determinar a melhor abordagem cirúrgica, deve-se considerar a localização, o tamanho, o padrão e a extensão da disseminação e o tipo histológico do tumor. São também esses fatores que determinam o prognóstico do paciente. A radioterapia e a quimioterapia são considerados tratamentos secundários que associados à cirurgia podem determinar melhor resposta ao tratamento.

A taxa de sobrevida global de cinco anos para todos os pacientes é de pouco menos de 10%. Nos casos de doença inicial que podem se submeter a uma ressecção potencialmente curativa esta taxa sobe para 40%.

Ao contrário dos tumores malignos de mama e de pulmão, as taxas de mortalidade por câncer de estômago diminuíram no período de 1979 a 2000. Esta diminuição ocorreu claramente entre homens, cuja taxa era de 9,69/100.000, em 1979, e passou a 8,61/100.000, em 2000, correspondendo a uma variação porcentual relativa de -11,2%. Entre mulheres, a diminuição temporal foi semelhante, passando de 4,79/100.000 a 4,38/100.000 nesse mesmo período, correspondendo a uma

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

variação porcentual relativa de -8,5%. Para o país como um todo, estima-se que os números de óbitos e casos novos esperados para o ano 2003 sejam, respectivamente, 7.330 e 13.630, entre homens, e 3.815 e 7.010, entre mulheres. Estes números esperados correspondem a taxas brutas de mortalidade e incidência de 8,45/100.000 e 15,67/100.000, entre homens, e de 4,27/100.000 e 7,81/100.000, entre mulheres[14] (Tabelas 1.10 e 1.11).

No que se refere à mortalidade, o câncer de estômago representa a segunda causa mais importante de óbito no mundo. No Brasil, coloca-se entre as cinco localizações primárias mais comuns de mortes por câncer e de casos novos de câncer, em ambos os sexos. O decréscimo temporal da mortalidade observado no Brasil é compatível com o ocorrido em vários países, com relação tanto à mortalidade quanto à incidência. Este declínio reflete, pelo menos em parte, o aumento do consumo de frutas e vegetais frescos e o concomitante declínio de consumo de sal e de alimentos defumados e enlatados ocorrido durante as décadas que se seguiram à última guerra mundial.

Infelizmente, não se conhece a tendência temporal da prevalência de infecção por *Helicobacter pylori*, uma bactéria cuja associação com o câncer de estômago foi recentemente sugerida. Por outro lado, a possível melhoria da qualidade do diagnóstico do câncer primário de estômago, com o resultante aumento de sua identificação, pode ter levado à subestimação da magnitude do declínio temporal observado nas taxas de mortalidade e incidência[14].

Câncer de Fígado

O câncer de fígado é dividido em duas categorias: o primário do fígado e o secundário, ou metastático (originado em outro órgão e que atinge também o fígado). O termo "primário do fígado" é usado nos tumores originados no fígado, como o hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular (tumor maligno primário mais freqüente que ocorre em mais de 80% dos casos), o colangiocarcinoma (que acomete os ductos biliares dentro do fígado), angiossarcoma (tumor do vaso sangüíneo) e, na criança, o hepatoblastoma.

Hepatocarcinoma

O hepatocarcinoma não consta no Brasil entre os dez mais incidentes, segundo dados obtidos dos Registros de Base Populacional existentes. O sudeste da Ásia, Japão e África do Sul apresentam uma incidência particularmente alta de carcinoma hepatocelular, enquanto nos EUA, na Grã Bretanha e no norte da Europa é raro encontrar este tipo histológico de tumor, observando-se taxas inferiores a um por cada 100.000 habitantes.

O carcinoma hepatocelular ocorre em uma freqüência três vezes maior em homens do que em mulheres. A faixa etária, com maior predomínio nos EUA e Europa, está localizada entre a sexta e a sétima década, enquanto nas áreas de grande incidência o tumor ocorre em pacientes mais jovens, entre a terceira e quinta década. A forma fibrolamelar do carcinoma hepatocelular acomete pacientes mais jovens (5 a 35 anos) e, quando ressecável, o seu prognóstico é tido por alguns como melhor em comparação com os outros hepatocarcinomas.

Cerca de 50% dos pacientes com carcinoma hepatocelular apresentam cirrose hepática, que pode estar associada ao alcoolismo ou hepatite crônica, cujo fator etiológico predominante é a infeccão pelo vírus da hepatite B e C, que estão relacionados ao desenvolvimento de câncer de fígado. Em áreas endêmicas a esquistossomose é considerada fator de risco. Atenção especial deve ser dada à ingestão de grãos e cereais. Quando armazenados em locais inadequados e úmidos, esses alimentos podem ser contaminados pelo fungo *Aspergillus flavus*, o qual produz a aflatoxina, substância cancerígena ligada ao hepatocarcinoma. Além de doenças relacionadas com o depósito de ferro no fígado. O tempo de vida após o diagnóstico de um paciente com o hepatocarcinoma clinicamente detectável é extremamente curto. Assim considerando, o índice de incidência passa a ser equivalente ao de mortalidade.

Tipos histológicos:

- Carcinoma hepatocelular esclerosante.
- Carcinoma fibrolamelar.
- Carcinoma colangiolocelular.
- Hepatocolangiocarcinoma.
- Hepatoblastoma.

O hepatocarcinoma possui a possibilidade de prevenção, sendo essa classificada em primária e secundária. A prevenção primária é baseada principalmente no interrompimento da transmissão do vírus da hepatite B, através da

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

utilização de vacinas. A prevenção secundária depende da detecção precoce do tumor, constando da remoção cirúrgica quando o tumor ainda não produziu repercussão clínica, mas já foi detectado pela dosagem no sangue de um marcador tumoral chamado alfa-fetoproteína, que é uma substância produzida em 40% a 70% dos fígados acometidos pelo câncer, mas não pelo fígado normal.

Os sinais e sintomas dos pacientes com o carcinoma hepatocelular são: dor abdominal (40% a 60%), massa abdominal, distensão (30% a 40%), anorexia, mal-estar, icterícia e ascite (20%). Alguns pacientes poderão evoluir com ruptura espontânea do tumor, caracterizada por dor súbita no hipocôndrio direito de forte intensidade, seguida de choque hipovolêmico por sangramento intra-abdominal.

Existem dois tipos de exames que têm sido estudados para servir como exames para detectar precocemente esse tipo de câncer: a alfa-fetoproteína e a ecografia hepática.

Colangiocarcinoma

Nos EUA, surgem aproximadamente 15.000 novos casos de cânceres do fígado a cada ano, e 15% a 25% destes são carcinomas de vias biliares (colangiocarcinoma).

O colangiocarcinoma é responsável por 5% dos casos de tumor primário do fígado e ocorre geralmente entre a sexta e a sétima década de vida.

O colangiocarcinoma está relacionado com afecções inflamatórias das vias biliares, principalmente com a infestação por um trematódio (*Clonorchis sinensis*), bastante freqüente nos países asiáticos e africanos. Alguns fortemente associados seriam: doença de Caroli, cistos coledocianos, colangite esclerosante, colelitíase, colite ulcerativa e *Opisthorchis viverrini*. Já os possivelmente associados seriam asbestos, isoniazida, metildopa, anticoncepcionais orais, bifenil policlorados, nitrosamidas e dioxinas (agente laranja).

O diagnóstico de icterícia obstrutiva é levantado pelos achados do exame físico e pelos exames de rotina para avaliação do perfil hepático (fosfatase alcalina, gama-GT, TGO, TGP e bilirrubinas totais e frações). Os níveis de antígeno carcinoembrionário (CEA) estão geralmente elevados nos casos de colangiocarcinoma. Além do CEA, muitos tumores também cursam com elevação de CA 50 e CA 19-9.

Os estudos iniciais por métodos de imagem envolvem o uso de ultra-sonografia abdominal e tomografia computadorizada, que podem demonstrar dilatação das vias biliares e a presença de cálculos; no entanto, não ajudam muito no delineamento do envolvimento proximal do tumor. Após ser firmado o diagnóstico de dilatação das vias biliares intra-hepáticas pela ultra-sonografia e pela tomografia computadorizada, a clara visibilização dos ductos biliares é fundamental para se determinar a localização da obstrução e a extensão do envolvimento dos ductos biliares de primeira e segunda ordem. Para isso utiliza-se a colangiografia que pode ser transparieto-hepática (CTP) ou endoscópica (CPRE). A CTP é preferida por definir a melhor a extensão do envolvimento proximal do tumor no nível do hilo hepático e por representar um risco menor para a contaminação da árvore biliar. Hoje, entretanto, a colangiorressonância parece ser a melhor opção para o diagnóstico dessas lesões. A angiografia ou a angiorressonância podem ser utilizadas para delinear o crescimento do tumor para dentro de um vaso principal, geralmente a veia porta.

A confirmação da malignidade através da citologia aspirativa da bile no pré-operatório pode oferecer elevado nível de positividade, ainda maior se realizada no intraoperatório.

O prognóstico dos pacientes com colangiocarcinomas que não são tratados é muito ruim. A sobrevida, nesses casos, está em torno de três meses. A maior parte dos pacientes morre das complicações do processo obstrutivo, como colangites recorrentes, sépsis, insuficiência hepática, de forma que os procedimentos cirúrgicos têm como objetivo a descompressão das vias biliares. Os fatores que influenciam o prognóstico dos pacientes são as condições clínicas do paciente no momento do diagnóstico, uma ressecção completa do tumor, o tipo e o grau histológico do tumor, a presença de metástases para linfonodos, a presença de metástases à distância, o grau de invasão hepática e a presença ou ausência de invasão perineural.

Metástases Hepáticas

Estudos de necrópsia mostraram que pacientes que morrem de alguma forma de câncer podem apresentar metástase para o fígado em até 35% das vezes durante o curso da doença. Os tipos que mais comumente dão metástase para o fígado são: o carcinoma do pâncreas, o carci-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

noma colorretal, o carcinoma de estômago, o carcinoma de mama, o carcinoma do esôfago, o carcinoma do pulmão e o tumor carcinóide. Localização original de tumores metastáticos no fígado: vesícula (78%), pâncreas (70%), cólon e reto (56%), mama (53%), pele (50%), estômago (44%), pulmão (42%), bexiga (38%), útero (32%), esôfago (30%), rim (24%) e próstata (13%).

A droga mais ativa até o momento (quimioterapia) é a doxorrubicina, para o tratamento de tumores primários e as taxas de resposta giram em torno de 10%. O 5-fluorouracil, por via sistêmica, é a droga mais comumente utilizada de forma isolada ou em associação com a leucovorina e a oxaliplatina no tratamento de doença colorretal metastática com respostas em torno de 20% a 30%. A quimioterapia intra-arterial hepática possibilita maior concentração da droga no fígado com menor efeito tóxico sistêmico. Por esta via a floxuridina (FUDR) tem sido a droga mais empregada no tratamento do câncer colorretal metastático para o fígado.

Câncer de Pâncreas e das Vias biliares

O maior fator de risco conhecido é o cigarro. Os fumantes têm três vezes mais chances de desenvolver a doença do que os não fumantes. Dependendo da quantidade e do tempo de consumo, o risco fica ainda maior.

O câncer de pâncreas é raro antes dos 30 anos de idade, sendo mais comum a partir dos 60 anos.

O pâncreas é uma glândula do aparelho digestivo (tem aproximadamente 15cm), localizada na parte superior do abdome e atrás do estômago. É responsável pela produção de enzimas, que atuam na digestão dos alimentos, e pela insulina — hormônio responsável pela diminuição do nível de glicose (açúcar) no sangue. É dividido em três partes: a cabeça (lado direito); o corpo (seção central) e a cauda (lado esquerdo). A maior parte do casos de câncer de pâncreas localiza-se na região da cabeça do órgão. O risco de desenvolver o câncer de pâncreas aumenta após os 50 anos de idade, principalmente na faixa entre 65 e 80 anos, havendo maior incidência no sexo masculino.

A maior parte dos casos da doença é diagnosticada em fase avançada e, portanto, é tratada para fins paliativos. O tipo mais freqüente é o adenocarcinoma com 90% dos casos.

Segundo a União Internacional Contra o Câncer (UICC), os casos da doença aumentam com o avanço da idade: de 10/100.000 casos entre 40 e 50 anos para 116/100.000 entre 80 e 85 anos. O câncer de pâncreas é a quinta causa de morte de câncer nos EUA.

No Brasil, o câncer de pâncreas representa 2% de todos os tipos de câncer, sendo responsável por 4% do total de mortes por câncer. Por ano, nos EUA, cerca de 26.000 pessoas são diagnosticadas com a doença. A taxa de mortalidade do câncer de pâncreas é alta, pois é uma doença de difícil diagnóstico e extremamente agressiva.

O câncer de vias biliares, especialmente o tipo conhecido como colangiocarcinoma, apresenta alguns fatores que, definidamente, aumentam o risco de se desenvolver a doença. São eles:

1. Infecções parasitárias crônicas das vias biliares.
2. Malformações congênitas dessas vias.
3. Doenças como a colangite esclerosante e a retocolite ulcerativa.
4. A exposição a certos produtos químicos, usados em fábricas de borracha ou automotivas.

O sintoma mais comum é uma dor abdominal vaga, de pequena ou média intensidade, localizada na região da "boca do estômago". Como esse tipo de dor é acontecimento comum e sem importância, na grande maioria dos casos, essa manifestação só começa a causar preocupação quando outros sintomas e sinais aparecem. Com o avançar da doença, freqüentemente surgem a perda de peso e a icterícia (coloração amarelada da mucosa e da pele). Outras manifestações menos comuns são diarréia, tromboflebites migratórias (em locais diversos) e diabete.

A partir das queixas do paciente, o médico, suspeitando do diagnóstico, pode ver o tumor através da ecografia abdominal (ultra-sonografia), da tomografia computadorizada ou da ressonância magnética do abdome. Tumores pequenos, muitas vezes, não são vistos por esses métodos. Nesses casos, a CPER (colangiopancreatografia endoscópica retrógrada) ou a colangiorressonância magnética podem dar o diagnóstico. A colangiografia endoscópica é realizada através da introdução de um endoscópio pela boca para injetar contraste dentro da via biliar e dos ductos pancreáticos. Dessa forma obtém-se uma radiografia que mostra locais obstruídos que correspondem ao tumor. Para confirmação definitiva do diagnóstico, geralmen-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

te é necessária a obtenção, através de endoscopia, de punção guiada por ecografia ou mesmo de cirurgia, de um pequeno fragmento da lesão (biópsia) para análise no microscópio. Certos exames de sangue, como o CA 19-9, podem ser feitos na suspeita de um câncer de pâncreas, mas isoladamente não confirmam, tampouco excluem o diagnóstico.

O tratamento desse tipo de câncer é através de cirurgia, com retirada, sempre que possível, de todo tumor. Novos esquemas de quimioterapia, associados ou não à radioterapia, têm-se mostrado úteis na tentativa de aumentar o tempo de vida dos pacientes. Até o momento, esses métodos não foram capazes de curar a doença, sendo alternativas para casos em que a cirurgia com intenção de cura não é mais possível.

Câncer de Colo do Útero

Ao contrário do que ocorre nos países mais desenvolvidos, as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero continuam elevadas no Brasil e, do ponto de vista temporal, vêm aumentando: em 1979, a taxa era de 3,44/100.000, enquanto em 2000 era de 4,59/100.000, correspondendo a uma variação porcentual relativa de +33,1%. Os números de óbitos e casos novos esperados para 2003 em todo o país são, respectivamente, 4.110 e 16.480. Estes números esperados correspondem a taxas brutas de mortalidade e incidência de 4,58/100.000 e 18,32/100.000, respectivamente[14] (Tabela 1.11).

Observa-se que 70% a 80% dos casos recém-diagnosticados já se encontram nos estádios III ou IV em decorrência da desinformação, da pobreza, e das condições médicas e sociais insatisfatórias. Alia-se ainda a deficiência de ações preventivas governamentais: em 1987, apenas 7,3% da população feminina com idade superior a 19 anos submeteram-se ao exame preventivo em todo o Brasil, quando a cobertura ótima preconizada, segundo a Organização Mundial de Saúde, seria de 82%.

Vários são os fatores de risco identificados para o câncer do colo do útero. Os fatores sociais, ambientais e os hábitos de vida, tais como baixas condições socioeconômicas, atividade sexual antes dos 18 anos de idade, pluralidade de parceiros sexuais, vício de fumar (diretamente relacionado à quantidade de cigarros fumados), parcos hábitos de higiene e o uso prolongado de contraceptivos orais são os principais.

Estudos recentes mostram ainda que o vírus do papiloma humano (HPV) e o herpesvírus tipo II (HSV) têm papel importante no desenvolvimento da displasia das células cervicais e na sua transformação em células cancerosas. O vírus do papiloma humano (HPV) está presente em 99% dos casos de câncer do colo do útero. Além do Papanicolau usa-se a colposcopia, hibridização *in situ*, reação da cadeia polimerase (PCR) e captura híbrida.

A principal via de transmissão do HPV é através do contato sexual. A transmissão pode ocorrer após uma única relação sexual com um parceiro infectado. Acredita-se que a transmissão também possa ocorrer, mas com pouca freqüência, através de toalhas, roupas íntimas, material ginecológico não-esterilizado, etc. Gestantes infectadas pelo HPV podem transmitir o vírus para o feto durante a gestação ou no momento do parto.

Sinais e sintomas da doença: o câncer cervical precoce, normalmente, não causa nenhum sintoma. É por isto que exames de secreção vaginal e exames pélvicos anuais são tão importantes. Exames de secreção vaginal e exames pélvicos podem detectar um câncer precoce insuspeito ou uma alteração pré-cancerosa da cérvice. Às vezes uma mulher nota:

1. Sangramento entre as menstruações normais ou após as relações sexuais.
2. Descarga vaginal, que está turva, sanguinolenta ou cheia de muco.
3. Tendo a mulher entrado ou não na senectude (período da vida da mulher após a menopausa, última menstruação), qualquer hemorragia vaginal inesperada ou descarga vaginal manchada de sangue deve levá-la ao seu médico.

Sintomas de doença mais avançada incluem:

1. Perda de apetite.
2. Perda de peso.
3. Fadiga.
4. Dor lombar.
5. Dor na perna.
6. Incontinência urinária ou retal (inabilidade para controlar urina ou fezes).
7. Sangramento no início ou no fim da relação sexual e ocorrência de dor durante a relação.

A progressão tumoral desde a infecção de células normais por HPV também parece estar

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

sujeita a fatores ambientais, como carcinógenos químicos presentes no cigarro e em outros produtos derivados do tabaco; ou restritos ao hospedeiro, como hormônios, resposta imune, herança genética, hábitos sexuais do parceiro, relações sexuais com parceiros novos sem o uso de preservativo, parceiro sexual que tem ou teve câncer de pênis entre outros. Portanto, papilomavírus de determinados tipos, deficiência imunológica e outros co-fatores, provavelmente, participam de forma combinada no processo de múltiplas etapas que é a oncogênese do câncer do colo do útero.

Em alguns casos, a infecção provoca o aparecimento de lesões benignas, como a verruga genital, ou de lesões que se não tratadas a tempo podem levar ao câncer de colo uterino. Um dos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer é o tipo de HPV responsável pela infecção. Os tipos virais são classificados em dois grupos:

- Baixo risco: não-oncogênicos, não levam ao desenvolvimento de câncer. Podem causar lesões verrugosas e neoplasia intra-epitelial grau I – NIC I (tipos virais 6, 11, 42, 43 e 44);
- Intermediário risco/alto risco: são oncogênicos e podem levar ao desenvolvimento do câncer. Provocam o surgimento de neoplasias intra-epiteliais de graus II e III (NIC II e NIC III) e carcinoma invasor (tipos virais 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68).

Em 1995, a IARC e a OMS consideraram o HPV 16 e 18 como os agentes etiológicos do carcinoma escamoso do colo e, em 1996, a conferência de consenso realizada pelo Instituto Nacional do Câncer dos EUA enfatizou que o câncer cervical, em todos os casos, é o primeiro tumor sólido essencialmente vírus induzido. Além do tipo viral, a progressão das lesões até o câncer parece depender de outros fatores como a idade da primeira relação e o número de parceiros sexuais, o fumo, a ingestão de contraceptivos orais, a eficiência da resposta imunológica e de fatores genéticos.

O diagnóstico precoce é imprescindível para que haja um bom prognóstico de tratamento.

Os meios de tratamento por HPV são variados e incluem o uso agentes citotóxicos (que vão causar destruição do tecido lesado), métodos cirúrgicos e uso de terapias imunomoduladoras. 1) Agentes citotóxicos: podofilina, ácido tricloroacético, fluorouracil, todos extremamente tóxicos e que devem ser manipulados por profissionais. 2) Terapias imunomoduladoras: interferon — grupo de proteínas produzidas pelas células com atividades antivirais, pois bloqueia a multiplicação destes; pode ser usado através de gel, creme, injetado dentra da lesão, ou uso parenteral, ou seja, através de injeção intramuscular (IM), subcutânea (SC) ou endovenosa (EV). 3) Outras estratégias: uso de retinóides (precursores da vitamina A). Cirurgia: excisão *(retirada total)* com bisturi ou alça sob anestesia local ou curetagem (raspagem) associada a eletrocauterização (queimadura para remover realmente toda a lesão) ou crioterapia — destruição da célula por congelamento, através do uso de nitrogênio líquido ou cirurgia a *laser*. Na verdade, não existe um tratamento padrão e ideal. Pode haver a combinação de mais de um método e a escolha vai depender do tipo, localização, extensão e duração da lesão.

Depois do tratamento, uma taxa de sobrevivência de cinco anos para mulheres com estádios diferentes de câncer cervical é: estádio I (tumor restrito ao útero e à cérvix): 80% - 85%. Estádio II (tumor que se espalhou até a vagina): 50% - 65%. Estádio III (tumor que espalhou até a parede lateral da pélvis): 30% - 40%. Estádio IV (tumor que se espalhou até o reto, a bexiga e órgãos distantes): menos que 12%.

Câncer de Ovário

O câncer de ovário é o mais difícil de ser diagnosticado, tornando-se assim o mais perigoso: quando descoberto é letal em 70% dos casos[14]. Embora não seja o que mais mata em termos relativos — o câncer genital com maior taxa de mortalidade é o do colo do útero — esta neoplasia também faz muitas vítimas.

Aproximadamente 1 em 55 mulheres terá, em algum momento de suas vidas, diagnóstico positivo para câncer de ovário. De acordo com a American Cancer Society aproximadamente 25.500 novos casos de câncer de ovário serão diagnosticados por ano e 14.500 mulheres irão morrer desse mal.

Recentemente alguns relatos têm descrito o signifcado prognóstico da amplificação e superexpressão do oncogene c-erbB-2 (HER2/neu) em vários tumores humanos, incluindo o câncer de ovário. O proto-oncogene c-erbB-2 está localizado no braço longo do cromossomo 17 e codifica uma proteína de 185kD com função de receptor transmembranar que tem similaridades com o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF-R). A porcentagem de casos de câncer de

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

ovário com imunopositividade com o anticorpo anti c-erbB-2 varia de 9% a 32%, sem correlação com o estágio e grau de diferenciação histológica.

As mulheres que apresentam diagnóstico de câncer de mama ou intestino, ou têm parentes próximos com esses tipos de canceres são propensas a desenvolver o câncer de ovário. As mulheres que nunca tiveram filhos também têm mais chances de desenvolver a doença. Nesse caso, a ovulação é incessante, e portanto a possibilidade de haver problemas no ovário é maior. Já a gravidez e a menopausa produzem o efeito contrário: reduzem o risco deste tipo de câncer. A amamentação também protege a mulher contra o câncer de ovário.

A presença de cistos no ovário, bastante comum entre as mulheres, não deve ser motivo para pânico. O perigo só existe quando eles são maiores que 10cm e possuem áreas sólidas e líquidas. Nesse caso, quando detectado o cisto, a cirurgia é o tratamento indicado.

Os sintomas mais comuns são dores abdominais mal definidas, desconforto abdominal, anormalidades de digestão não-específica, sangramento vaginal, crescimento do abdômem, dispnéia e emagrecimento. A ascite pode ser o primeiro sinal da presença de um câncer de ovário.

Mulheres na pós-menopausa com ultra-sonografia mostrando ovário com volume superior a $10cm^3$ ou na pré menopausa com volume superior a $20cm^3$ devem repetir o exame após quatro a seis semanas. Se a ultra-sonografia continuar positiva, é recomendada a realização de uma exploração cirúrgica.

As mulheres devem estar atentas aos fatores de risco e submeterem-se depois dos 40 anos de idade a exames pélvicos periódicos e completos. O diagnóstico pode ser feito pelo: exame retovaginal; CA 125; ultra-som transvaginal ou pélvico. Um procedimento cirúrgico e biópsia podem ser necessários para determinar se a massa ovariana é ou não cancerosa. O Papanicolau não é um teste indicativo do câncer do ovário.

O prognóstico das pacientes com câncer de ovário depende de fatores como:

- Idade da paciente.
- Estádio do tumor.
- Grau tumoral ao início da quimioterapia.
- Doença residual.
- Condições na reavaliação.
- Desempenho da paciente.

Quando o câncer de ovário é diagnosticado no início, quando ainda estiver localizado, o índice de sobrevida é de 90%. Esta taxa, para todos os estádios da doença, cai para 42%, porque somente 23% de todos os casos são detectados na fase inicial.

Tratamento

- Quimioterapia convencional com uso do paclitaxel associado aos sais da platina ou a ciclofosfamida, ainda permanecem como agentes de primeira escolha; na segunda linha utiliza-se a gencitabina, o topotecano e o irinotecano.
- O irifulven (MGI-114), nova classe de drogas pertencentes ao acil-fulvenos, está em fase-I de experimentação, aparentando eficácia promissora quando usada nas pacientes cujos tumores adquiriram resistência ao emprego do paclitaxel.
- Em estudos o emprego de anticorpos monoclonais (MoAb – *monoclonal antibody*) associados a quimioterápicos, como a doxorrubicina.
- Está em estudo, não a radioterapia convencional, mas aquela estruturada em novos elementos que utilizam a emissão de partículas alfa: a) Utiliza-se o astatínio (211At), o bismuto (212Bi) ou o chumbo (212Pb, que decai para o alfa-emissor 212Bi): são de uso intraperitonial, em soluções coloidais ou em microesferas; sua crítica reside no fato de apresentarem alta toxicidade e dificuldade no controle de efeitos colaterais surgidos principalmente quando estão presentes aderências peritoniais. b) Radioimunoterapia — utiliza dois métodos: b.1) Uso de microesferas portadoras de anticorpos monoclonais associados ao 211At; e b.2) Anticorpos monoclonais portadores de ítrio (90Y) ou com o rênio (186Re). c) Microesferas de vidro portadoras de ítrio radioativo (90Y) – conhecidas como therasphere – TS, são infundidas intra-artérias tumorais ou do órgão que os alberga.
- Imunoterapia: uso do trastuzumab ou cetuximab (fase de estudos); vacinas contra antígenos de superfície celular; anticorpos monoclonais contra CA125; anticorpos monoclonais anti CEA; imunomoduladores com atividade anti-angiogênica.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

- Agentes biológicos: toxinas vegatais; toxinas bacterianas; enzimas bacterianas indutoras de apoptose.

Câncer de Vulva

O câncer da vulva corresponde a menos que 1% das neoplasias malignas na mulher e de 4% dos tumores malignos da genitália feminina. Acomete pacientes de grupo etário avançado acima dos 50 anos (sua grande incidência ocorre depois da menopausa), constituindo 94% delas, sendo o pico de incidência aos 70 anos. O tipo mais freqüente do câncer da vulva é o carcinoma espinocelular, responsável por 94% deles, e os restantes representados pelo melanoma maligno, adenocarcinoma, basocelular e outros.

A vulva apresenta — assim como o colo do útero — lesões consideradas pré-malignas. São lesões brancas, avermelhadas ou cinzentas; sendo as brancas (em maior número), conhecidas como distrofia vulvar crônica, tendo como sintoma principal um prurido intenso, de longa duração e de tratamento difícil, que, com o coçar constante, leva ao surgimento de ulcerações. Somente 10% dessas lesões podem chegar a um câncer de vulva.

Destaque especial deve ser dado à pesquisa do HPV por reação de polimerase em cadeia (PCR) ou hibridização *in situ*. Tal propedêutica tem relevância nos casos pré-invasores ou no diagnóstico diferencial. As verrugas da vulva, conhecidas como condiloma e produzidas por vírus (HPV), são hoje consideradas como precursoras do câncer da vulva. O acompanhamento dessas lesões faz-se com uma vulvoscopia, ou seja, um exame realizado pelo colposcópio, que é um aparelho ótico para localizar essas lesões e realizar uma biópsia, se necessário. A patologia do raspado dessas lesões é também realizada para complementar-se o diagnóstico. Todos os sinais, todas as verrugas e lesões coloridas da vulva deverão ser examinados, e biopsiados, principalmente se acompanhados de um prurido intenso e de difícil tratamento.

O tratamento do câncer da vulva universalmente consagrado é o cirúrgico, e a radioterapia e a quimioterapia constituem terapêuticas adjuvantes. Os tipos de cirurgia: exérese ampla, vulvectomia simples, vulvectomia ampliada, vulvectomia radical e a vulvectomia supra-radical. No carcinoma *in situ*, faz-se ressecção ampla da lesão, a peça cirúrgica é submetida a cortes semi-seriados para comprovação da inexistência de microinvasão da doença. Caso existir microinvasão, completa-se a cirurgia em segundo tempo, procedendo-se à vulvectomia radical. A vulvectomia simples corresponde a ressecção dos grandes e pequenos lábios, região clitoridiana e ressecção interna da região vestibular com retirada do coxim gorduroso até o nível da aponeurose subjacente. Está indicada no carcinoma *in situ* e no câncer microinvasor. São utilizadas também a radioterapia (os resultados têm sido pobres com a sobrevida a três anos de 10%) e quimioterapia.

Câncer de Bexiga

Em cerca de 90% a 95% dos casos de câncer de bexiga trata-se de um carcinoma urotelial e destes, temos o carcinoma de células transicionais (grau I, 90%; grau II, 20% e grau III, 60%), carcinoma *in situ* (5%-10% dos casos), carcinoma de células escamosas (3%-7% dos casos), adenocarcinoma (1%) e carcinoma indiferenciado de pequenas células (raro).

Setenta por cento dos pacientes com carcinoma de células transicionais apresentam, inicialmente, com um tumor superficial (Ta, Tis, T1), enquanto 30% têm primariamente um tumor com infiltração da camada muscular (T2 – T4).

Fatores de risco: fumaça do cigarro (50% a 80% dos casos), esquistossomose (*Schistosoma haematobium*), exposição prolongada à ciclofosfamida, álcool e exposição a produtos químicos industriais: benzidina, 2-naftolamina, 4-aminodifenil e o 4-nitrobifenil.

Com relação a sobrevida de cinco anos, no tumor superficial (Tis, Ta, T1) temos 90%. Já no T2 e T3a, com 75%; no T3b, entre 35% e 50%. Já no T4, N+ e M+ de 10% a 20%.

Os pacientes com câncer de bexiga superficial recidivam 50% a 70% no primeiro ano após a ressecção endoscópica e 10% a 20% vão apresentar progressão da doença. Pacientes com o carcinoma *in situ* (Tis) recidivam em 80% a 90% e progride em 60% a 80% após a RTU sem tratamento adjuvante. Em cerca de 70% dos pacientes tratados com BCG® consegue-se uma remissão completa em cinco anos.

Os sintomas típicos de câncer da bexiga são a hematúria macroscópica indolor (mais freqüente), espasmos da bexiga, infecção, dor pélvica, edema de membros inferiores e órgãos genitais.

Os carcinomas transicionais da bexiga disseminam-se por contigüidade (invade parede

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

pélvica, próstata ou vagina), os linfonodos regionais (40% dos tumores profundamente invasivos) e hematogênica (tardiamente, fígado, cérebro, pulmões e medula óssea).

Diagnóstico: exame de urina, citoscopia e biópsia da lesão, ultra-sonografia ou urografia excretora, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, e raios X de tórax (estadiamento).

Tratamento

1. Tumores superficiais (Ta, T1, Tis): ressecção transuretral (RTU).
2. Tratamento local adjuvante: o objetivo deste tratamento é evitar recidiva e progressão da doença. Após a RTU indica-se imunoterapia (BCG® intravesical) e quimioterapia (doxorrubicina e mitomicina-C). Para pacientes com baixo risco de progressão, a quimioterapia e a imunoterapia têm resultados semelhantes. Já em pacientes com alto risco para progressão (G3 ou recidivados) dá-se preferência ao BCG®. Pacientes com tumores pT1G3 são tratados, após uma RTU completa, com BCG® intravesical.
3. Carcinoma infiltrativo da muscular (T2-T4, NXM0): cistectomia radical.
4. Radioterapia: pacientes em que está contraindicada a cistectomia radical, pacientes que recusam tratamento cirúrgico, profilaticamente após RTU R0 para tumores T1G3 e T2-T3 e em pacientes com tumores T4.
5. Quimioterapia: para pacientes com metástases à distância: o esquema MVAC (metotrexato, vimblastina, doxorrubicina ou epirrubicina e cisplatina) apresenta índices de remissão completa e parcial de 41% e 11 %, respectivamente, CMV (cisplatina, vimblastina e metotrexato) de 11% e 7%, e CM (cisplatina e metotrexato) de 20% e 13%.

Câncer de Pênis

O câncer que atinge o pênis está muito ligado às condições de higiene da pessoa, sendo a fimose um fator predisponente. O câncer de pênis é um tumor raro no homem, com maior incidência em homens mais velhos, na faixa entre 40 e 70 anos.

No Brasil, o tumor representa 2% de todos os casos de câncer no homem, sendo mais freqüente nas regiões Norte e Nordeste do que nas regiões Sul e Sudeste. Nas regiões de maior incidência, o câncer de pênis supera os casos de câncer de próstata e de bexiga. Na Europa e na América do Norte ocorre 1 caso para cada 100.000 homens adultos. A estimativa para 2001 nos EUA é a ocorrência de 3.000 casos, com a previsão de 300 óbitos.

A suspeita diagnóstica surge em pacientes com história de úlceras penianas com cheiro forte de esmegma, resistente a vários tratamentos tópicos. A confirmação diagnóstica é feita pelo exame anatomopatológico da lesão. O diagnóstico precoce é fundamental para evitar o desenvolvimento da doença e a amputação com conseqüências físicas, sexuais e psicológicas ao homem. O carcinoma epidermóide é o tumor mais freqüente, incidindo entre 75% e 90% dos casos e o restante pelo carcinoma de células escamosas.

A grande maioria dos pacientes (80%) ainda chega ao atendimento médico com a doença localizada. Cerca de 20% já têm envolvimento ganglionar regional ou doença sistêmica.

Metástase à distância ocorre principalmente no pulmão, no fígado e nos ossos.

A maioria dos pacientes vai a óbito por complicações regionais: necrose, infecção e lesões por erosão dos vasos femorais.

Sintomas: feridas na glande (“cabeça” do pênis), pouco dolorosas, podem ser um dos sintomas deste tipo de câncer. Qualquer ferimento, indolor ou não, no pênis deve ser analisado logo por um médico.

Prevenção: sendo as condições relacionadas ao câncer de pênis, em ordem de importância, os hábitos de higiene genital (limpeza diária com água e sabão, principalmente após as relações sexuais e a masturbação); o comportamento sexual de risco, causador do HPV; e a circuncisão, concluise que este é um tipo de câncer é fácil de prevenir, dependendo principalmente de investimentos em educação. O avanço na prevenção e no tratamento do HPV também deve resultar em redução na incidência do câncer. É constatada a presença de HPV em cerca de 50% dos homens que desenvolveram câncer de pênis.

Ultra-sonografia de abdome, radiografia de tórax e tomografia computadorizada da pelve são utilizadas para estudos dos linfonodos elíacos e das possíveis metástases viscerais (fígado e pulmão).

Seu tratamento é fundamentalmente cirúrgico, com retirada da lesão e, em alguns casos, com amputação parcial do membro (envolvimen-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

to do corpo peniano), amputação total (no caso de pacientes com comprometimento extenso do pênis) e retirada dos gânglios da virilha (primeiro sítio de metástase desta doença). Nos pacientes estádios I e IIa, o recomendado é apenas observar. No estádio IIb a recomendação seria a linfadenectomia inguinal bilateral superficial e profunda. No caso de pacientes no estádio III a linfadenectomia inguinal superficial e profunda é obrigatória. E no estádio IV usa-se a quimioterapia (cisplatina e fluorouracil) seguida de radioterapia.

Câncer de Próstata (Adenocarcinoma de Próstata)

No mundo inteiro, o câncer da próstata ocupa o quinto lugar entre as neoplasias malignas de maior mortalidade. No Brasil, para 2003, estima-se que, entre os tumores malignos, no sexo masculino, o câncer da próstata terá a segunda maior taxa de mortalidade e a primeira de incidência (sem se levar em consideração os tumores de pele não-melanoma).

Entre 1979 e 2000, a taxa de mortalidade por câncer da próstata aumentou de 3,73/100.000 para 8,98/100.000, o que equivale a uma variação porcentual relativa de +141%. Para o país como um todo, estima-se que os números de óbitos e casos novos esperados para 2003 sejam, respectivamente, 8.230 e 35.240. Estes números esperados correspondem a taxas brutas de mortalidade e incidência de 9,47/100.000 e 40,49/100.000, respectivamente[14] (Tabela 1.10).

O câncer de próstata é a neoplasia mais freqüente no homem. São diagnosticados anualmente cerca de 24 mil novos casos, no Brasil, sendo ocasional abaixo dos 50 anos. A doença tem características próprias, dependendo da idade do paciente e de seu conteúdo genético. O tumor é sensível ao estrógeno e ao efeito das radiações que exercem ações químicas. É em cima desses efeitos inibidores do carcinoma prostático, aliado à cirurgia, que estão todas as opções terapêuticas.

A divisão do câncer de próstata em hereditário, familiar e esporádico não é apenas didática. Esta divisão tem uma implicação médica importante: as famílias nas quais o gene pode estar presente devem ser orientadas. Os homens destas famílias devem procurar o urologista mais precocemente, a partir dos 40 anos de idade, a fim de serem submetidos ao toque retal e à dosagem do PSA sérico. A monitorização destes pacientes deve ser anual. Estas medidas podem diminuir efetivamente a morbimortalidade decorrente do câncer de próstata, pois nestes homens a doença, além de incidir com maior freqüência e mais precocemente, tem um comportamento biológico mais agressivo.

O mapeamento ósseo é o exame de imagem mais importante no estadiamento do câncer de próstata e que tem a maior sensibilidade na detecção de metástase óssea. O PET *scan* tem uma especificidade maior do que o mapeamento ósseo, mas uma menor sensibilidade (Anticancer Res 20:2189, 2000). Em pacientes com doença clinicamente confinada ao órgão o PET *scan* não se mostrou útil em detectar metástase à distância (Urology 57:108, 2001)[4].

O uso de bisfosfonatos, como pamidronato dissódico, 90mg, EV, ou ácido zoledrônico, 4mg, EV, a cada quatro semanas, em todos os pacientes castrados, pois a castração produz importante perda de massa óssea e os bisfosfonatos reduzem essa perda significativamente (N Engl J Med 345:948, 2001). Atualização recente demonstrou que o uso de *zoledronato* consegue reduzir tanto o primeiro como os eventos subseqüentes relacionados ao esqueleto (fratura patológica, compressão espinhal, etc.) [Proc ASCO 22:1522, 2003][4].

Sinais e sintomas da doença: alguns homens não apresentam sintomas no início. Outros podem apresentar: aumento da freqüência de urinar, especialmente à noite, dor e dificuldade ao urinar e presença de sangue na urina (hematúria).

O câncer de próstata pode ser detectado pelo toque retal como nódulo fixo e indolor. É importante que homens acima de 45 anos realizem esse exame regularmente a partir do aparecimento dos sintomas de hiperplasia benigna da próstata, um crescimento benigno anormal que ocorre na glândula.

A união do ultra-som, do PSA e do toque dá 100% de diagnóstico.

O controle anual dá uma segurança absoluta.

Sintomas de metástase para outras partes do corpo incluem dor óssea, paralisia nervosa ou perda da função da bexiga.

Em pacientes com metástase óssea predominante e com dor óssea importante recomenda-se o uso do mitoxantrona (12mg/m², EV, D1) e prednosona (5mg, VO, 12/12 horas continuamente), repetindo o ciclo a cada 21 dias. Tal esquema produz resposta (redução do PSA em

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 1.5
Tratamento Preferencial dos Diversos Estadios do Câncer de Próstata[26]

Estádio	*Definição*	*Tratamento*
A1	Menos de 5% da glândula, bem diferenciado	Seguimento clínico (> 70 anos) Cirurgia radical (< 70 anos)
A2	Mais de 5% da glândula, pouco diferenciado	Cirurgia radical (prostatectomia) (radioterapia)
B1	Nódulo, menor de 1 lobo envolvido	Cirurgia radical
B2	Nódulos, ambos os lobos acometidos	Cirurgia radical
C1	Extensão extracapsular (< 70 gramas)	Radioterapia
C2	Extensão extracapsular (> 70 gramas)	Tratamento endócrino
D0	Fosfatase ácida elevada e metástases ausentes	Tratamento endócrino
D1	Metástases para linfonodos ilíacos	Tratamento endócrino ± Cirurgia radical
D2	Metástases à distância	Tratamento endócrino

Obs.: Tratamento endócrino: análogos de LHRH (goserelina, triptorelina e leuprolida), acetato de ciproterona, flutamida, nilutamida, bicatulamida).

mais de 50%) em aproximadamente um terço dos casos e melhora a qualidade de vida (J Clin Oncol 14: 1756, 1996 e J Clin Oncol 17:2506, 1999)[4].

Com relação a tratamento temos a Tabela 1.5 como explicativo.

Câncer de Rim

Oitenta e seis por cento são carcinoma de células renais (acomete mais homens, 2H: 1M), 12% tumor de Wilms e 2% sarcomas.

O carcinoma de células renais (CCR), adenocarcinoma renal, hipernefroma, carcinoma de células claras ou tumor de Grawitz ocorre com mais freqüência na Escandinávia e mais raramente no Japão. O Brasil e os EUA são países com incidência mediana de CCR.

O CCR é amarelado e suas células são claras. Tem origem no epitélio tubular.

Estádios do CCR: estádio I (doença localizada), estádio II (confinado à Gerota), estádio III (invasão de grandes veias ou nodos linfáticos regionais) e estádio IV (atinge órgãos adjacentes à Gerota ou metástases).

Faixa etária de maior incidência é entre a quinta e a sétima década de vida.

É usualmente um tumor unilateral.

Etiologia do CCR ainda está desconhecida, embora existam algumas hipóteses ainda não comprovadas, como tabagismo, obesidade, hormônios, certos produtos químicos (cádmio e nitrosaminas) e etiologia viral.

As manifestações clínicas são tardias, e quando surge, cerca de 50% dos pacientes já apresenta metástase. Hematúria macro e microscópica ocorre em 60% dos pacientes. Hematúria, dor abdominal e massa palpável ocorre em menos de 10% dos pacientes. Dor óssea (caso de metástase óssea), dispnéia e tosse (acometimento pulmonar) e varicocele (envolvimento da veia renal ou cava).

Diagnóstico precoce do CCR tem melhorado muito o prognóstico dos pacientes.

Solicitar os seguintes exames: ultra-sonografia (principal exame na investigação de massa renal), urografia excretora e tomografia computadorizada (mais sensível e específico para avaliar massas renais, estudo do tamanho, localização e envolvimento de órgãos vizinhos).

A disseminação do CCR pode ser hematogênica, linfática ou por invasão direta dos tecidos vizinhos (metástases locorregionais ou a distância). Sítios mais comuns de metástase: pulmonar (40% a 60%), linfonodos regionais periaórticos (20% a 35%), o fígado (30%), rim

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

contralateral (10% a 15%) e os ossos (20% a 30%). Há comprometimento da veia renal (10% a 30%) e da veia cava (5% a 10%). Tumores menores que 5cm têm apenas 8% de chance de existência de metástase, já tumores que apresentam acima de 10cm têm 80%.

Tratamento de eleição é a extirpação cirúrgica. Quanto menor o tumor, maior a possibilidade de cura. Para tumor renal unilateral maior que 4cm a técnica cirúrgica de eleição é a nefrectomia radical. Existe também a nefrectomia parcial que é utilizada nos casos de tumores menores que 4cm, nos tumores bilaterais, em pacientes com um único rim ou na presença de insuficiência renal.

A embolização tumoral, a radioterapia externa e a nefrectomia higiênica são tratamentos paliativos que podem ajudar a aliviar alguns sintomas (hematúria persistente).

Tratamento hormonal (resposta parcial pobre, 2% a 6%) e o uso de medicamentos antineoplásicos não ultrapassa a 10%.

Tumor de Wilms ou Nefroblastoma

Tumor renal mais comum nas crianças.

Representa 13% das neoplasias malignas abaixo dos 15 anos de idade e 95% dos casos entre seis meses e seis anos de idade, com pico entre três anos. Atinge ambos os sexos.

Manifestações gerais incluem distenção ou massa abdominal (mais de 90%) nas crianças, dor abdominal e hematúria macroscópica (20%) e anemia (hemoglobina menor que 11g/dl) em 10% dos casos. Hipertensão arterial, febre e perda de peso (raros).

Seguintes exames são fundamentais no diagnóstico e conduta em caso de suspeita de Wilms: ultra-sonografia (principal exame, deve-se associar ao *doppler*), raios X de tórax (de frente e de perfil) para definir presença de metástases locais e tomografia computadorizada (fornece mais informações sobre os rins, o retroperitônio e o conteúdo abdominal).

Em caso de anaplasia presente o índice de óbito é de 47% e de recorrência de 55%. Já na anaplasia ausente o índice de óbito é de 5% e recorrência de 14%.

De acordo com o padrão histológico, o tumor de Wilms é dividido em: grau I, bem diferenciado; grau II, moderadamente diferenciado e grau III, pouco diferenciado. O prognóstico depende do estadiamento e tipo histológico. Sobrevida de dois anos em 100% do grau I, 80% do grau II e 30% do grau III.

O tumor de Wilms invade a cápsula, o parênquima renal, cálices, pelve, ureter, veia renal e órgãos adjacentes. Metástases sangüíneas ocorrem no pulmão, fígado, ossos e cérebro.

O estadiamento compreende cinco estádios: estádio I, doença restrita ao rim, incluindo cápsula infiltrada, porém não ultrapassada; estadio II, extensão local do tumor, porém completamente ressecado, e o tumor ultrapassando a cápsula; estádio III, tumor residual confinado ao abdome (implantes peritoneais, tumor não ressecado completamente, linfonodos, disseminação peritoneal, ruptura antes do ato operatório); estádio IV, metástases hematogênicas (pulmão, fígado, osso, cérebro, linfonodos extra-abdominais) e estádio V, envolvimento bilateral dos rins.

A correlação entre estádio e sobrevida global em tumor de Wilms segue o seguinte: no estádio I (188 casos) ocorreu uma sobrevida aos dois anos de 95%; no estádio II (164 casos) ocorreu uma sobrevida aos dois anos de 90%; no estádio III (104 casos) ocorreu uma sobrevida aos dois anos de 84%; e no estádio IV (57 casos) ocorreu uma sobrevida aos dois anos de 54%[26].

Tratamento cirúrgico (nefrectomia) e retirada dos linfonodos. Quimioterapia e radioterapia são indicadas para pacientes com tumor de Wilms. O tratamento proposto é: estádio I, nefrectomia radical seguida de quimioterapia com duas drogas (dactinomicina e vincristina) por 16 semanas sem radioterapia; estádio II, nefrectomia radical seguida de quimioterapia com duas drogas (dactinomicina e vincristina) por 26 semanas sem emprego da radioterapia; estádio III, quimioterapia com três drogas (dactinomicina, vincristina e doxorrubicina) por 12 meses e radioterapia em leito tumoral e áreas com "resíduo tumoral" por volta do 10º dia de pós-operatório; e estádio IV, semelhante ao estádio III, porém intensifica-se a radioterapia e o tratamento individualizado para as metástases. Segue protocolo do NWTS (National Wilms Tumor Study Group).

A irradiação pré-operatória da lesão e/ou quimioterapia pré-operatória (dactinomicina e vincristina) é utilizada sempre que o tumor é considerado irressecável. Após este tratamento segue a nefrectomia radical.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tumor Germinativo de Testículo

O câncer de testículo é um tumor menos freqüente, mas com a agravante de ter maior incidência em pessoas jovens em idade produtiva. A criptorquidia (testículo que não desce para a bolsa escrotal) é um fator importante que influi no aparecimento deste tipo de tumor. Dentre os tumores malignos do homem, 5% ocorrem nos testículos. O câncer de testículo atinge principalmente homens entre 15 e 50 anos de idade, sendo considerado raro. Sua incidência é de três a cinco casos para cada grupo de 100.000 indivíduos[14].

O câncer de testículo apresenta baixo índice de mortalidade. O fato de ter maior incidência em pessoas jovens e sexualmente ativas possibilita a chance do câncer de testículo ser confundido ou até mesmo mascarado por orquiepididimites, que são inflamações dos testículos e dos epidídimos, geralmente transmitidas sexualmente. Se após a administração de medicamentos não houver melhora do inchaço ou sintoma, é recomendável procurar o médico novamente.

O câncer de testículo é facilmente curado quando detectado precocemente. A American Cancer Society (Atlanta, EUA) estimou que em 1998 cerca de 7.600 homens seriam diagnosticados com câncer de testículo nos EUA, com previsão de 400 óbitos.

Os tumores de testículo são subdivididos em tumores germinativos, que se originam das células germinativas, e tumores não-germinativos, que se proliferam a partir das outras células presentes no testículo. Os tumores germinativos compreendem cerca de 95% dos casos de câncer de testículos. Tumores não-germinativos do testículo (tumor de células de Leydig, tumor de células de Sertoli, sarcomas ou linfomas), também chamado de tumor de células intersticiais, compreendem de 2% a 3% dos tumores do testículo. Quando em crianças ou em adultos jovens, estes tumores quase sempre têm comportamento benigno (90% dos casos).

Na Tabela 1.6 podemos observar os tipos e freqüência das neoplasias malignas do testículo.

Em fevereiro de 2000, pesquisadores britânicos anunciaram ter localizado — mas não identificado — um gene em uma região do cromossoma X associado ao câncer testicular. O gene TGCT1 pode aumentar as chances de um homem desenvolver câncer de testículo em até 50 vezes.

Tabela 1.6
Tipos e Freqüência das Neoplasias Malignas do Testículo[26]

Tumores Germinativos	*Freqüência*
Seminomas	40-45%
Tumores não-seminomatosos	35-40%
Carcinoma embrionário	15%
Teratoma	5%
Teratocarcinoma	5%
Coriocarcinoma	1%
Tumor do saco vitelino	1%
Tumores mistos (sem. + não-sem.)	15-25%
Tumores não-germinativos	*Freqüência*
Primários	
Tumor de células de Leydig	1-3%
Tumor de células de Sertoli	0,5-1%
Sarcomas	1-2%
Secundários	
Linfomas	6-8%
Metástases	—

**Na infância compreende 80% dos tumores germinativos.*

Fatores de Risco

- Idade: diferente da maioria dos tumores, o câncer de testículo é mais comum em jovens do que em velhos, sendo os tumores mais comuns os que acometem homens entre 20 e 40 anos.
- História familiar: homens com história familiar de câncer de testículo podem ter o seu risco aumentado para esse tipo de doença.
- Condições hereditárias (alterações genéticas): homens que nasceram com disgenesia gonadal (condição em que há um defeito no desenvolvimento do testículo ainda na vida intrauterina) ou síndrome de Klinefelter (alteração na determinação genética do sexo) podem ter risco aumentado para o câncer de testículo.
- História pessoal: homens em que o testículo não desceu para a bolsa escrotal ou que já tiveram câncer em um dos testículos, também têm risco aumentado.
- Raça: esse tumor é mais comum em homens da raça branca.

Os seminomas tendem a evoluir de forma mais branda e os coriocarcinomas costumam se manifestar de maneira bastante agressiva. Metástases retroperitoneais ou pulmonares são encontradas em cerca de 20% dos casos de seminomas

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

e 60% dos pacientes com tumores não-seminomatosos, quando vistos pela primeira vez. Estes casos, quando não tratados, evoluem para óbito antes de dois anos[16].

O sintoma mais comum é o aumento de volume testicular (56%-61%), geralmente indolor ou pouco doloroso. Dor local (31%-34%), nódulo testicular (23%-31%), dor lombar (6%), perda de peso (4%-6%)[26].

O sinal mais comum é o aumento de volume testicular (52%-55%). Massa sólida (45%-54%), dor à palpação (18%-21%), ginecomastia (2%-10%)[26].

O auto-exame dos testículos é um hábito salutar e muito importante na prevenção deste tipo de câncer. Ele deve ser realizado mensalmente, sempre após um banho quente. O calor relaxa o escroto e facilita a observação de anormalidades.

Podemos observar na Tabela 1.7 a influência da histologia do tumor primário na sobrevida de pacientes com tumor germinativo de testículo.

A sobrevida de dez anos oscila entre 90% e 100% nos casos de tumor germinativo de testículo (TGT) em estádio I, entre 85% e 90% nos pacientes com TGT em estádio II e entre 60% e 85% nos TGT em estádio III.

A propagação dos tumores germinativos do testículo faz-se por contigüidade, por via linfática (principal forma e envolvimento dos linfonodos retroperitoneais localizados ao nível dos vasos renais) e por via hematogênica (principalmente para o pulmão. Ocorre principalmente no caso de coriocarcinoma. Raramento no fígado e cérebro)[26]. As metástases, tanto linfáticas como hematogênicas, manifestam-se quase sempre antes de dois anos do diagnóstico inicial nos tumores não-seminomatosos e antes de cinco anos nos seminomas.

Na Tabela 1.8 observamos a freqüência de elevação de marcadores séricos em pacientes com tumores germinativos do testículo.

A persistência de altos níveis dos marcadores (alfafetoproteína e Beta-HCG) depois do tratamento inicial definem de forma quase certa, a presença de doença metastática, mesmo quando isto não puder ser caracterizado pelos métodos de imagem.

Os níveis de LDH (lactato desidrogenase) elevam-se em 80% dos pacientes com TGT, tanto os seminomas como tumores não-seminomatosos.

Com relação aos valores de alfafetoproteína, beta-HCG e LDH em pacientes com tumor de testículo não-seminomatoso podemos observar que: no baixo risco, alfafetoproteína (AFP) < 1.000ng/ml, Beta-HCG < 5.000mU/ml e LDH < 1,5 x limite superior; metástase visceral não-

Tabela 1.7
Influência da Histologia do Tumor Primário na Sobrevida de Pacientes com Tumor Germinativo de Testículo[26]

Histologia	*Freqüência*	*Sobrevida de 10 Anos*
Seminoma	45–50%	92%
Teratocarcinoma	20–25%	74%
Teratoma	8–10%	72%
Carcinoma embrionário	15–20%	64%
Coriocarcinoma	0–1%	44%

Tabela 1.8
Freqüência de Elevação de Marcadores Séricos em Pacientes com Tumores Germinativos de Testículo[26]

Histologia	*Nº Casos*	*Elevação Sérica Alfafetoproteína*	*Beta-HCG*	*Ambos*
Seminoma	130	0%	8%	8%
Não-seminomas	226	65%	57%	84%

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

pulmonar ausente; sítio primário gonodal ou retroperitoneal. No risco intermediário, alfafetoproteína (AFP) 1.000 a 10.000ng/ml, Beta-HCG 5.000 a 50.000mU/ml e LDH 1,5 a 10 x limite superior; metástase visceral não-pulmonar ausente; sítio primário gonodal ou retroperitoneal. E no alto risco, alfafetoproteína (AFP) maior que 10.000ng/ml, Beta-HCG maior que 50.000 mU/ml e LDH igual a 10 x limite superior; metástase visceral não-pulmonar (osso, fígado, cérebro etc.) presente; sítio primário de mediastino[4].

Solicitação de tomografia computadorizada do abdome e pelve e de raios X de tórax para estadiamento clínico da doença. É preciso enfatizar que linfonodos com mais de 2cm em região dos vasos renais indicam a presença quase certa de metástases locais. Quando entre 1 e 2cm, a chance de doença metastática é de 50% a 70%.

Tratamento: o câncer de testículo, quando detectado e tratado precocemente, geralmente é curável. É feita uma cirurgia para remover o testículo (orquiectomia).

Tabela 1.9
Estudo Randomizado Comparando os Esquemas PVB e PEB em Câncer Metastático do Testículo[26]

Esquema	*N° Casos*	*Resposta Completa*	*Resposta Completa*	
			Doença Mínima	*Doença Avançada*
PVB	121	74%	93%	38%
PEB	123	83%	96%	63%

Tabela 1.10
Estimativas para 2003 das Taxas Brutas de Incidência e Mortalidade por 100.000 de Número de Casos Novos e de Óbitos por Câncer, em Homens, Segundo Localização Primária (Brasil)

Localização Primária	*Estimativa dos Casos Novos*				*Estimativa de Óbitos*			
	Estado		*Capital*		*Estado*		*Capital*	
Neoplasia Maligna	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*
Pele não-melanoma	39000	44,84	15260	80,39	510	0,57	180	0,67
Traquéia, brônquios e pulmão	15165	17,41	4665	24,61	11315	13	3475	18,4
Estômago	13630	15,67	3760	19,74	7330	8,45	2020	10,66
Próstata	35240	40,49	11300	59,71	8230	9,47	2615	13,74
Cólon e reto	9530	10,96	3570	18,76	3700	4,24	1340	7,02
Esôfago	6775	7,81	1590	8,3	4320	4,97	990	5,21
Leucemias	4065	4,67	1235	6,47	2510	2,87	755	3,87
Cavidade oral	7750	8,93	2545	13,25	2540	3,13	885	4,59
Pele melanoma	2185	2,46	700	3,52	645	0,71	235	1
Outras localizações	52815	60,66	11485	60,45	27250	31,3	7665	40,35
TOTAL	**186155**	**213,84**	**56110**	**295,44**	**68350**	**78,51**	**20160**	**106,2**

Fonte: INCA/MS.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tratamento dos seminomas: radioterapia para estádios I e IIa. Já nos estádios IIb, IIc e III a radioterapia nem sempre elimina as lesões metastáticas, tornando a quimioterapia citotóxica o método de eleição (PEB – cisplatina, etoposido e bleomicina, primeira linha, respostas completas e duradouras em 95% dos pacientes).

Tratamento dos tumores não-seminomatosos: os tumores não-seminomatosos são radiorresistentes (sem radioterapia). No estádio I, os índices de sobrevida com o emprego exclusivo da linfadenectomia retroperitoneal oscilam entre 90% e 100%. Estes resultados são superiores aos da radioterapia periaórtica, em que a sobrevida de cinco anos se situa em torno de 85%, mesmo com a adição ocasional de quimioterapia. No estádio IIa IIb, o emprego da linfadenectomia retroperitoneal exclusiva acompanha-se de índices de sobrevida de cerca de 70% (superiores a radioterapia exclusiva que é de 45%). Administração de quimioterapia profilática. Já nos estádios IIc e III temos a orquiectomia e, em seguida, quimioterapia sistêmica (três ciclos de PEB ou quatro ciclos de EP) com regressão completa da neoplasia em 70% a 92% dos pacientes.

Há tratamentos utilizando TIP (paclitaxel, 250 mg/m² em 1.000ml de cloreto de sódio 0,9%, EV, em infusão contínua por 24 horas no dia 1; ifosfamida, 1.200mg/m², EV, em quatro horas dias 2 a 6; cisplatina, 20mg/m², EV, em uma hora dias 2 a 6; mesna, 400mg/m², EV, 30 minutos antes, quatro e oito horas após ifosfamida, G-CSF na dose de 5mcg/kg SC por dia até que granulócitos excedam 10.000/mm³. Repetir a cada três semanas) ou VIP (cisplatina, 20mg/m², EV, em uma hora do D1 ao D5, ifosfamida, 1.200mg/m², EV do D1 ao D5 (mesmo esquema anterior), vimblastina, 0,1mg/kg EVP dias 1 e 2. Repetir a cada três semanas).

Na Tabela 1.9 pode-se observar um estudo randomizado comparando os esquemas PVB

Tabela 1.10
Estimativas para 2002 das Taxas Brutas de Incidência e Mortalidade por 100.000 Mulheres e do Número de Casos Novos e dos Óbitos por Câncer, Segundo Localização Primária (Brasil)[22]

Localização Primária	*Estimativa dos Casos Novos*				*Estimativa de Óbitos*			
	Estado		*Capital*		*Estado*		*Capital*	
Neoplasia Maligna	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*
Pele não-melanoma	43155	47,8	11370	53,95	365	0,37	140	0,43
Mama feminina	41610	46,35	16915	80,22	9335	10,4	3740	17,8
Traquéia, brônquios e pulmão	6920	7,72	2340	11,07	4915	5,45	1665	7,86
Estômago	7010	7,81	2250	10,72	3815	4,27	1250	5,9
Colo do útero	16480	18,32	5450	25,9	4110	4,58	1365	6,47
Cólon e reto	10545	11,73	4310	20,45	4270	4,73	1690	7,99
Esôfago	2120	2,33	485	2,19	1275	1,39	315	1,36
Leucemias	3315	3,69	1095	5,17	2095	2,33	690	3,21
Boca	2885	3,22	1155	5,42	705	0,75	295	1,19
Pele melanoma	2185	2,4	730	3,43	480	0,5	190	0,69
Outras localizações	79810	88,87	27990	132,88	27245	30,34	8290	39,35
TOTAL	**216035**	**240,57**	**74090**	**351,75**	**58610**	**65,16**	**19630**	**93,29**

Fonte: INCa/MS.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

(cisplatina, vimblastina e bleomicina) e PEB (cisplatina, etoposido e bleomicina) em câncer metastático do testículo.

Para 2003, o Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde, estima que, em todo o Brasil, ocorerrão 402.190 casos novos e 126.960 óbitos por câncer. Para o sexo masculino, são esperados 186.155 casos novos e 68.350 óbitos, enquanto para o sexo feminino são estimados 216.035 casos novos e 58.610 óbitos. Estima-se que o principal câncer a acometer a população brasileira será o câncer de pele não melanoma (82.155 casos novos), seguido pelas neoplasias malignas da mama feminina (41.610 casos novos), próstata (35.240 casos novos), pulmão (22.085 casos novos) e estômago (20.640 casos novos)[14].

Não obstante a probabilidade de considerável sub-registro, o que faz com que não seja incluído como câncer notificável por muitos Registros de Câncer de Base Populacional de outros países, observa-se que o câncer de pele do tipo não-melanoma é a neoplasia maligna de maior incidência em nosso país, sendo um problema de saúde pública. A mortalidade é geralmente muito baixa, devido ao seu fácil diagnóstico e bom prognóstico, com porcentagem elevada de cura, se tratado precocemente e de forma adequada.

Bibliografia

Geral

1. Ayoub AC, Eira Frias MA da, Barros MA de, Kobayashi RM. Bases de enfermagem em quimioterapia. São Paulo: Lemar, 544 p, 2000.
2. Bonassa EMA. Enfermagem em terapêutica oncológica. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Ações de enfermagem para o controle do câncer. Rio de Janeiro: Pro-Onco, 240 p., 1995.
4. Buzaid AC. Manual de oncologia clínica do Hospital Sírio Libanês. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Ed., 2002.
5. Controle do Câncer: Uma proposta de integração ensino-serviço. 2ª ed. rev. atual. Rio de Janeiro: Pro-Onco. 1993.
6. Dusre L, Mimnaugh EG, Myers CE et al. Potentiation of doxorubicin cytotoxicity by buthionine sulfoximide in multidrug-resistant human breast tumor cells. Cancer Res 49: 511, 1989.
7. Eytan G et al. The role of passive transbilayer drug movemet in multidrug resistance and its modulation. The journal of biological chemistry 271: 12, 12897 - 12902, 1996.
8. Fojo AT. Multidrug resistance. Adv Intern Med 36: 195, 1995.
9. Fonseca SM et al. Manual de quimioterapia antineoplásica. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Editores, 65-70, 2000.
10. Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências Farmacêuticas - Uma abordagem em Farmácia Hospitalar. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 429-447, 2000.
11. Hamilton TC, Winker MA, Louie KG, Ozols RF, Tsuruo T et al. Augmentation of adriamycin, melphalan and cisplatin cytotoxicity by buthionine sulfoximine depletion of glutathione in drug resistant human ovarian cancer lines. Proc Am Assoc Cancer Res 26: 345, 1985.
12. Hirata S, Odajima T, Kohama G-I et al. Significance of glutathion S-transferase as a tumor marker in patients with oral cancer. Cancer 70: 2381, 1992.
13. Hirayama T. Diet and cancer. Nutr. Cancer 1: 67 - 81, 1979.
14. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Site disponível: www.inca.gov.br.
15. Johnson SW, Ozols RF, Hamilton TC. Mechanisms of drug resistace in ovarian cancer. Cancer 71: 644, 1993.
16. Kartner N, Ling V. Multidrug resistance in cancer. Scientific American 260 (3):44-51, 1989.
17. Krause. Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 8ª ed. São Paulo: Roca, 1995.
18. Lavie Y et al. Agents that reverse multidrug resistance, tamoxifen, verapamil, and cyclosporin a, block glycophingolipid meabolism by inhibiting ceramide glycosylation in human Cancer cells. The journal of biological chemistry 272: 3, 1682 - 1687, 1997.
19. Louro ID, Llerena Jr. JC, Melo MSV de, Ashton-Prolla P, Schwartsmann G, Conforti-Fróes N. Genética Molecular do Câncer. Sociedade Brasileira de Cancerologia. São Paulo: MSG Produção Editorial, 272 p., 2000.
20. Lowitz BB. Manual de Oncologia Clínica. 2ª ed. Los Angeles: School of Medicine, 1991.
21. Organização Pan-americana de Saúde, Organização Mundial da Saúde (OPAS - OMS). Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O). Publicação científica, nº 345, EUA, 1978.
22. Otto SE. Oncologia. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Editores, 2002.
23. Pastan I, Gottesman M. Multiple drug resistance in human cancer. N Engl J Med; 316: 1388, 1987.
24. Ramos Jr. Oncologia Clínica. 2ª ed. São Paulo: Sarvier, 1988.
25. Schwartsmann G. Oncologia clínica: princípios e prática. Porto Alegre: Artes Médicas, 559 p., 1991.
26. Srougi M, Simon SD. Câncer urológico. São Paulo: Platina. 1990.
27. Zanchetta MS. Enfermagem em cancerologia: prioridades e objetivos assistenciais. Rio de Janeiro: Revinter, 160 p., 1993.

Câncer de Cabeça e Pescoço

1. Cancer 91: 541, 2001.
2. Proc ASCO 22: 1991, 2003.
3. Proc ASCO 22: 1997, 2003.
4. Proc ASCO 22: 2004, 2003.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

5. Proc ASCO 22: 2021, 2003.
6. Proc ASCO 22: 2025, 2003.
7. Proc ASCO 22: 2029, 2003.
8. Proc ASCO 22: 2034, 2003.
9. Proc ASCO 22: 2051, 2003.
10. Proc ASCO 22: 2061, 2003.
11. Proc ASCO 22: 2065, 2003.
12. Proc ASCO 22: 2068, 2003.
13. Proc ASCO 22: 2082, 2003.
14. Proc ASCO 22: 2084, 2003.
15. Proc ASCO 22: 2088, 2003.
16. Proc ASCO 22: 2091, 2003.
17. Proc ASCO 22: 3007, 2003.
18. Tumori 75: 252, 1989.

Carcinoma de Nasofaringe

1. Cancer 85: 1446, 1999.
2. Eur J Cancer 34: 2027, 1998.
3. Int J Radiat Biol Phys 33: 569, 1995.
4. J Clin Oncol 18: 2040, 2000.
5. J Clin Oncol 9: 1675, 1991.
6. Proc ASCO 22: 1990, 2003.
7. Proc ASCO 22: 2000, 2003.
8. Proc ASCO 22: 2053, 2003.
9. Proc ASCO 22: 2057, 2003.
10. Proc ASCO 22: 2076, 2003.
11. Proc ASCO 22: 2079, 2003.
12. Proc ASCO 22: 2090, 2003.
13. Proc ASCO 22: 3137, 2003.

Carcinoma de Tireóide

1. Cancer 48 (2): 384 – 394, 1981.
2. Cancer 56: 2155 - 2160, 1985.
3. Cancer Clin Trials 4: 67 - 73, 1981.
4. J Endocrinol Investig 14: 475 - 480, 1991.
5. N Engl J Med 338: 297, 1998.
6. Proc ASCO 22: 2059, 2003.
7. Proc ASCO 22: 3092, 2003.
8. Proc ASCO 22: 448, 2003.

Câncer de Mama

1. Ann Surg 230: 72, 1999
2. Breast Cancer Res Treat 3: 209 - 220, 1983.
3. Breast Cancer Res Treat 64: 81a, 2000.
4. Cancer 40: 1365, 1977.
5. Cancer 80: 1188, 1997.
6. Cancer 82: 134, 1998.
7. Cancer 91: 909, 2001.
8. J Clin Oncol 11: 467 - 473, 1993.
9. J Clin Oncol 13: 2731, 1995.
10. J Clin Oncol 14: 58 - 65, 1996.
11. J Clin Oncol 16: 3362, 1998.
12. J Clin Oncol 17: 2639, 1999.
13. J Clin Oncol 17: 485, 1999.
14. J Clin Oncol 18: 1212, 2000.
15. J Clin Oncol 18: 2245, 2000.
16. J Clin Oncol 18: 3464, 2000.
17. J Clin Oncol 18: 584, 2000.
18. J Clin Oncol 19: 2334, 2001.
19. J Clin Oncol 19: 628, 2001.
20. J Clin Oncol 20: 1456, 2002.
21. J Clin Oncol 8: 1483 - 1496, 1990.
22. J Natl Cancer Inst 83: 1797 - 1805, 1991.
23. N Engl J Med 304: 10, 1981.
24. Oncologist 4 (1): 17, 1999.
25. Proc ASCO 18: 251a, 1999.
26. Proc ASCO 18: 358a, 1999.
27. Proc ASCO 19: 275a, 2000.
28. Proc ASCO 19: 280a, 2000.
29. Proc ASCO 19: 291, 2000.
30. Proc ASCO 19: 300a, 2000.
31. Proc ASCO 20: 199a, 2001.
32. Proc ASCO 20: 23a, 2001.
33. Proc ASCO 20: 40b, 2001.
34. Proc ASCO 20: 85, 2001.
35. Proc ASCO 21: 141, 2002.
36. Proc ASCO 21: 144, 2002.
37. Proc ASCO 21: 1807, 2002.
38. Proc ASCO 21: 1808, 2002.
39. Proc ASCO 21: 1978, 2002.
40. Proc ASCO 21: 1985, 2002.
41. Proc ASCO 21: 236, 2002.
42. Proc ASCO 21: 247, 2002.
43. Proc ASCO 21: 269, 2002.
44. Proc ASCO 21: 280, 2002.
45. Proc ASCO 22: 129, 2003.
46. Proc ASCO 22: 139, 2003.
47. Proc ASCO 22: 150, 2003.
48. Proc ASCO 22: 154, 2003.
49. Proc ASCO 22: 205, 2003.
50. Proc ASCO 22: 241, 2003.
51. Proc ASCO 22: 259, 2003.
52. Proc ASCO 22: 262, 2003.
53. Proc ASCO 22: 3518, 2003.
54. Proc ASCO 22: 391, 2003.
55. Semin Oncol 22 (2 suppl 5): 55 - 60, 1995.
56. Semin Oncol 22 (6 suppl 14): 7 - 11, 1995.
57. Semin Oncol 22 (6 suppl 15): 18 - 23, 1995.
58. Semin Oncol 28 (suppl 3): 38, 2001.

Câncer de Pulmão — Células Não-pequenas (NSCLC)

1. Ann Surg 198: 386, 1983.
2. Ann Thorac Surg 60: 615, 1995.
3. Cancer 66: 2007, 1990.
4. Chest 117: 1583, 2000.
5. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: 92, 2000.
6. J Clin Oncol 16: 3316, 1998.
7. J Clin Oncol 17: 2692, 1999.
8. J Clin Oncol 18: 2095, 2000.
9. J Clin Oncol 18: 2354, 2000.
10. J Clin Oncol 18: 2529, 2000.
11. N Engl J Med 326: 524, 1992.
12. N Engl J Med 330: 153, 1994.
13. N Engl J Med 343: 245, 2000.
14. N Engl J Med 346: 92, 2002.
15. Nutrition 13: 748, 1997.
16. Proc ASCO 18: 1777, 1999.
17. Proc ASCO 18: 463a, 1999.
18. Proc ASCO 19: 1891, 2000.
19. Proc ASCO 21: 1185, 2002.
20. Proc ASCO 21: 2726, 2002.
21. Proc ASCO 21: 2728, 2002.
22. Proc ASCO 21: 2735, 2002.
23. Proc ASCO 21: 2750, 2002.
24. Proc ASCO 21: 2759, 2002.
25. Proc ASCO 22: 2503, 2003.
26. Proc ASCO 22: 2506, 2003.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

27. Proc ASCO 22: 2600, 2003.
28. Proc ASCO 22: 2623, 2003.
29. Proc ASCO 22: 2627, 2003.
30. Proc ASCO 22: 2654, 2003.
31. Proc ASCO 22: 2699, 2003.
32. Proc ASCO 22: 2746, 2003.
33. Proc ASCO 22: 2755, 2003.
34. Proc ASCO 22: 2772, 2003.
35. Proc ASCO 22: 2795, 2003.
36. Proc ASCO 22: 2803, 2003.
37. Proc ASCO 22: 2812, 2003.
38. Radiotherapy Oncol 13: 83, 1988.
39. Semin Thorac Cardiovasc Surg 5: 210, 1993.
40. Thorax 47: 106, 1992.

Câncer de Pulmão — Células Pequenas (*Oat-cell*)

1. Ann Oncol 12 (4): 557, 2001.
2. Br J Cancer 78: 409, 1998.
3. J Clin Oncol 10: 890, 1992.
4. J Clin Oncol 15: 2090, 1997.
5. J Clin Oncol 16: 3323, 1998.
6. J Clin Oncol 17: 927, 1999.
7. J Clin Oncol 18: 395, 2000.
8. J Clin Oncol 20: 3947, 2002.
9. J Clin Oncol 6: 832, 1988.
10. J Natl Cancer Inst 89: 1782, 1997.
11. N Engl J Med 327: 1618, 1992.
12. N Engl J Med 346: 85, 2002.
13. Oncology 12: 647, 1998.
14. Proc ASCO 17: 1736, 1998.
15. Proc ASCO 20: 1263a, 2001.
16. Proc ASCO 20: 1273a, 2001.
17. Proc ASCO 20: 2872, 2001.
18. Proc ASCO 21: 1251, 2002.
19. Proc ASCO 22: 2645, 2003.
20. Proc ASCO 22: 2672, 2003.
21. Proc ASCO 22: 2678, 2003.
22. Proc ASCO 22: 2681, 2003.
23. Proc ASCO 22: 2692, 2003.
24. Proc ASCO 22: 2750, 2003.
25. Proc ASCO 22: 2796, 2003.
26. Semin Nucl Med 32: 272, 2002.

Câncer Colorretal

1. Am J Clin Oncol 23: 94, 2000.
2. Cancer 83: 1433, 1998.
3. Cancer 86: 229, 1999.
4. Gastroenterology 106: 899 - 906, 1994.
5. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38: 1019, 1997.
6. J Clin Oncol 11: 1112, 1993.
7. J Clin Oncol 11: 1879 - 1887, 1993.
8. J Clin Oncol 13: 2936, 1995.
9. J Clin Oncol 16: 2943, 1998.
10. J Clin Oncol 16: 295, 1998.
11. J Clin Oncol 2000; 18: 450.
12. Lancet 345: 939 - 944, 1995.
13. Proc ASCO 12: 190, 1993.
14. Proc ASCO 12: 192, 1993.
15. Proc ASCO 18: 263a, 1999.
16. Proc ASCO 20: 123a, 2001.
17. Proc ASCO 20: 124a, 2001.
18. Proc ASCO 20: 144a, 2001.
19. Proc ASCO 20: 145a, 2001.
20. Proc ASCO 21: 125a, 2002.
21. Proc ASCO 21: 170a, 2002.
22. Proc ASCO 21: 503, 2002.
23. Proc ASCO 21: 505, 2002.
24. Proc ASCO 21: 511, 2002.
25. Proc ASCO 21: 657, 2002.
26. Proc ASCO 21: 658, 2002.
27. Proc ASCO 21: 676, 2002.
28. Proc ASCO 22: 1023, 2003.
29. Proc ASCO 22: 1062, 2003.
30. Proc ASCO 22: 1188, 2003.
31. Proc ASCO 22: 1321, 2003.
32. Proc ASCO 22: 1347, 2003.
33. Proc ASCO 22: 1388, 2003.
34. Proc ASCO 22: 1396, 2003.
35. Proc ASCO 22: 1421, 2003.
36. Proc ASCO 22: 3008, 2003.

Câncer de Esôfago

1. Adv Surg 34: 331, 2000.
2. Cancer 51: 1062 - 1071, 1983.
3. Gastroenterology 96: 1478, 1989.
4. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42: 269, 1998.
5. J Am Coll Surg 187: 345, 1998.
6. J Clin Oncol 17: 3270, 1999.
7. JAMA 281: 1623, 1999.
8. N Engl J Med 326: 1593 - 1598, 1992.
9. N Engl J Med 335: 462, 1996.
10. N Engl J Med 339: 1979, 1998.
11. Proc ASCO 11: 178, 1992.
12. Proc ASCO 14: 195, 1995.
13. Proc ASCO 19: 247a, 2000.
14. Proc ASCO 19: 264a, 2000.
15. Proc ASCO 21: 554, 2002.
16. Proc ASCO 21: 560, 2002.
17. Proc ASCO 21: 679, 2002.
18. Proc ASCO 22: 1001, 2003.
19. Proc ASCO 22: 1111, 2003.
20. Proc ASCO 22: 1171, 2003.
21. Proc ASCO 22: 1263, 2003.
22. Proc ASCO 22: 1313, 2003.
23. Proc ASCO 22: 1404, 2003.
24. Sem Oncol 26: 106, 1999.

Câncer de Estômago

1. Am Surg 66: 561, 2000.
2. Br J Cancer 79: 1522, 1999.
3. Cancer 21: 595, 2000.
4. Cancer 91: 918, 2001.
5. Eur J Surg Oncol 27: 291, 2001.
6. Gut 48: 151, 2001.
7. HepatoGastroenterology 47: 1489, 2000.
8. Int Radiat Oncol Biol Phys 46: 109, 2000.
9. J Clin Oncol 10: 541 - 548, 1992.
10. J Clin Oncol 14: 1818, 1996.
11. J Clin Oncol 4: 1053 - 1057, 1986.
12. J Clin Oncol 685 - 696, 1986.
13. JAMA 253: 2061 - 2067, 1985.
14. Oncology 58: 96, 2000.
15. Proc ASCO 15: 1610a, 1996.
16. Proc ASCO 19: 262a, 2000.
17. Proc ASCO 20: 126a, 2001.
18. Proc ASCO 21: 595, 2002.
19. Proc ASCO 21: 651, 2002.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

20. Proc ASCO 21: 677, 2002.
21. Surgery 129: 714, 2001.

Carcinoma Hepatocelular

1. Cancer 89: 2606, 2000.
2. Clin Cancer Res 5: 1676-1681, 1999.
3. Clin Radiol 34: 139, 1983.
4. Proc ASCO 21: 551, 2002.
5. Proc ASCO 21: 555, 2002.
6. Proc ASCO 21: 563, 2002.
7. Proc ASCO 21: 569, 2002.
8. Proc ASCO 21: 607, 2002.
9. Proc ASCO 21: 635, 2002.
10. Proc ASCO 21: 655, 2002.
11. Proc ASCO 22: 1346, 2003.
12. Proc ASCO 22: 1351, 2003.
13. Proc ASCO 22: 1407, 2003.
14. Proc ASCO 22: 1461, 2003.
15. Proc ASCO 22: 865, 2003.
16. World J Surg 19: 801, 1995.

Carcinoma de Canal Anal

1. Am J Surg 149: 95, 1985.
2. Dis Colon Rectum 35: 574, 1992.
3. J Clin Oncol 14: 2527, 1996.
4. Proc ASCO 12: 192, 1993.
5. Proc ASCO 22: 1151, 2003.

Carcinoma de Pâncreas

1. Cancer 50: 197 - 200, 1982.
2. Cancer 57: 29 - 33, 1986.
3. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45: 291, 1999.
4. J Clin Oncol 18: 2413, 2000.
5. J Clin Oncol 19: 1901, 2001.
6. J Clin Oncol 4: 1053 - 1057, 1986.
7. Proc ASCO 14: 473, 1995.
8. Proc ASCO 18: 361, 1999.
9. Proc ASCO 19: 276a, 2000.
10. Proc ASCO 20: 127a, 2001.
11. Proc ASCO 21: 500, 2002
12. Proc ASCO 21: 547, 2002.
13. Proc ASCO 21: 577, 2002.
14. Proc ASCO 21: 684, 2002.
15. Proc ASCO 21: 687, 2002.
16. Proc ASCO 22: 1003, 2003.
17. Proc ASCO 22: 1045, 2003.
18. Proc ASCO 22: 1202, 2003.
19. Proc ASCO 22: 1330, 2003.
20. Proc ASCO 22: 1357, 2003.
21. Proc ASCO 22: 1439, 2003.
22. Proc ASCO 22: 1469, 2003.
23. Proc ASCO 22: 1513, 2003.
24. Proc ASCO 22: 1520A, 2003.

Carcinoma de Cérvice

1. Cancer 78: 1438, 1996.
2. Clin Oncol Res 2: 1285, 1996.
3. I nt J Radiat Oncol Biol Phys 21: 375, 1991.
4. J Clin Oncol 14: 792, 1996.
5. J Clin Oncol 15: 165, 1997.
6. N Engl J Med 340: 1144, 1999.
7. Obstet Gynecol 73: 1027, 1989.
8. Proc ASCO 21: 827, 2002.
9. Proc ASCO 21: 835, 2002.
10. Proc ASCO 21: 843, 2002.
11. Proc ASCO 21: 851, 2002.
12. Proc ASCO 21: 858, 2002.
13. Proc ASCO 21: 868, 2002.
14. Proc ASCO 22: 1840, 2003.
15. Proc ASCO 22: 1882, 2003.
16. Proc ASCO 22: 1896, 2003.
17. Proc ASCO 22: 1897, 2003.
18. Proc ASCO 22: 1900, 2003.
19. Proc ASCO 22: 1920, 2003.
20. Proc ASCO 22: 1924, 2003.
21. Proc ASCO 22: 1934, 2003.
22. Proc ASCO 22: 1978, 2003.
23. Proc ASCO 22: 1987, 2003.
24. Proc ASCO 22: 1988, 2003.
25. Proc ASCO 22: 858, 2003.

Carcinoma de Endométrio

1. Ann Oncol 7: 861, 1996.
2. Cancer 89: 543, 2000.
3. Curr Oncol Rep 1: 43, 1999.
4. Gynecol Oncol 63: 25, 1996.
5. Gynecol Oncol 81: 273, 2001.
6. Int J Gynecol Cancer 11: 49, 2001.
7. Int J Gynecol Cancer 9: 456, 1999.
8. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49: 281, 2001.
9. J Clin Oncol 19: 364, 2001.
10. Lancet 355: 1404, 2000.
11. Lung Cancer 31: 257, 2001.
12. Obstet Gynecol 90: 441, 1997.
13. Proc ASCO 12: 261, 1993.
14. Proc ASCO 19: 1498, 2001.
15. Proc ASCO 19: 1499, 2000.
16. Proc ASCO 22: 1820, 2003.
17. Proc ASCO 22: 1825, 2003.
18. Proc ASCO 22: 1936, 2003.
19. Proc ASCO 22: 1937, 2003.
20. Proc ASCO 22: 1947, 2003.
21. Proc ASCO 22: 1958, 2003.
22. Proc ASCO 5: 123, 1986.
23. Radiat Oncol Invest 4: 122, 1996.

Leiomiossarcoma Uterino

1. JCO 20: 12, 2002.
2. Proc ASCO 22: 1850, 2003.

Neoplasia Trofoblástica Gestacional

1. Am J Obstet Gynecol 174: 1917, 1996.
2. Gynecol Oncol 23: 11 - 118, 1986.
3. Gynecol Oncol 23: 111, 1986.
4. Gynecol Oncol 60: 292, 1996.
5. Gynecol Oncol 72: 265, 1999.
6. Int J Gynecol Cancer 10: 165, 2000.
7. J Clin Oncol 15: 2636, 1997.
8. J Clin Oncol 18: 854, 2000.
9. J Clin Oncol 20: 1838, 2002.
10. J Clin Oncol 7: 900, 1989.
11. J Reprod Med 43: 60, 1998.
12. Obstet Gynecol 83: 113 - 117, 1994.
13. Semin Oncol 12 (suppl 2): 37 - 41, 1985.
14. Semin Surg Oncol 3: 36 - 44, 1987.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Carcinoma de Ovário

1. Ann Inter Med 11: 273 - 279, 1989.
2. Ann J Obstet Gynecol 169: 40, 1993.
3. Cancer 88: 2584, 2000.
4. Eur J Cancer 33: 2167, 1997.
5. J Clin Oncol 10: 706 - 717, 1992.
6. J Clin Oncol 12: 1748, 1994.
7. J Clin Oncol 14: 1552 - 1557, 1996.
8. J Clin Oncol 17: 3270, 1999.
9. J Clin Oncol 18: 2413, 2000.
10. J Clin Oncol 19: 1901, 2001
11. J Clin Oncol 19: 2875 – 2882, 2001.
12. J Clin Oncol 8: 1226 - 1230, 1990.
13. J Clin Oncol 9: 1793 - 1800, 1991.
14. Jpn J Clin Oncol 29: 434, 1999.
15. N Engl J Med 334: 1 - 6, 1996.
16. Proc ASCO 15: 281, 1996.
17. Proc ASCO 18: 361, 1999.
18. Proc ASCO 20: 202, 2001.
19. Proc ASCO 21: 2531, 2002.
20. Proc ASCO 21: 811, 2002.
21. Proc ASCO 21: 812, 2002.
22. Proc ASCO 21: 815, 2002.
23. Proc ASCO 21: 816, 2002.
24. Proc ASCO 21: 837, 2002.
25. Proc ASCO 21: 841, 2002.
26. Proc ASCO 21: 849, 2002.
27. Proc ASCO 21: 852, 2002.
28. Proc ASCO 21: 860, 2002.
29. Proc ASCO 22: 1808, 2003.
30. Proc ASCO 22: 1813, 2003.
31. Proc ASCO 22: 1863, 2003.
32. Proc ASCO 22: 1904, 2003.
33. Proc ASCO 22: 1917, 2003.
34. Proc ASCO 22: 1959, 2003.
35. Proc ASCO 22: 1989, 2003.
36. Proc ASCO 22: 3111, 2003.
37. Proc ASCO 22: 3612, 2003.
38. Rev Soc Brasil Cancerol Ano IV, 16: 34, 2001.
39. Semin Oncol 22 (6 suppl 15): 7 - 12, 1995.

Câncer de Vulva

1. Cancer 54: 2056, 1984.
2. Cancer 70: 2835, 1992.
3. Cancer 71: 3707, 1993.
4. Cancer 77: 1472, 1996.
5. Gynecol Oncol 57: 215, 1995.
6. Gynecol Oncol 81: 348, 2001.
7. J Clin Oncol 18: 2811, 2000.
8. Obstet Gynecol 61: 615, 1983.
9. Obstet Gynecol 68: 733, 1986.
10. Obstet Gynecol 79: 490, 1992.
11. Proc ASCO 15: 298a, 1996.

Câncer de Bexiga

1. Brit J Cancer 75: 606, 1997.
2. Eur J Cancer 34: 1208, 1998.
3. J Clin Oncol 19: 2527, 2001.
4. J Urol 155: 118-125, 1996.
5. Oncology 59: 24, 2000.
6. Proc ASCO 18: 1324, 1999.
7. Proc ASCO 20: 3, 2001.
8. Proc ASCO 21: 795, 2002.
9. Proc ASCO 22: 1539, 2003.
10. Proc ASCO 22: 1542, 2003.
11. Proc ASCO 22: 1653, 2003.
12. Proc ASCO 22: 1656, 2003.
13. Proc ASCO 22: 1685, 2003.
14. Proc ASCO 22: 1709, 2003.
15. Proc ASCO 22: 1719, 2003.
16. Proc ASCO 22: 1730, 2003.
17. Proc ASCO 22: 1740, 2003.
18. Proc ASCO 22: 1768, 2003.
19. Proc ASCO 22: 3589, 2003.

Câncer de Pênis

1. J Urol 136: 38, 1986.
2. J Urol 146: 1279, 1991.
3. J Urol 161: 1823, 1999.
4. J Urol 465: 132, 1984.
5. J Urol 630, 147, 1992.

Câncer de Próstata

1. Ann Intern Med 132: 566, 2000.
2. Anticancer Res 20: 2189, 2000.
3. Cancer 76: 96, 1995.
4. Clin Nucl Med 24: 852, 1999.
5. J Clin Oncol 14: 1756, 1996.
6. J Clin Oncol 16: 1574, 1998.
7. J Clin Oncol 17: 2506, 1999.
8. J Urol 155: 620, 1996.
9. J Urol 169: 1337, 2003;
10. N Engl J Med 345 (13): 948 - 955, 2001.
11. Proc ASCO 14: 245, 1995.
12. Proc ASCO 17: 338a, 1998.
13. Proc ASCO 19: 1372a, 2000.
14. Proc ASCO 19: 339a, 2000.
15. Proc ASCO 21: 703, 2002.
16. Proc ASCO 21: 707, 2002.
17. Proc ASCO 21: 730, 2002.
18. Proc ASCO 21: 747, 2002.
19. Proc ASCO 21: 748, 2002.
20. Proc ASCO 21: 749, 2002.
21. Proc ASCO 22: 1522, 2003.
22. Proc ASCO 22: 1523, 2003.
23. Proc ASCO 22: 1576, 2003.
24. Proc ASCO 22: 1608, 2003.
25. Proc ASCO 22: 1693, 2003.
26. Proc ASCO 22: 1721, 2003.
27. Proc ASCO 22: 1787, 2003.
28. Radiother Oncol 31: 33, 1994.
29. Urology 22: 130, 1983.
30. Urology 45: 745 - 752, 1995.
31. Urology 52: 257, 1998.
32. Urology 57: 108, 2001.

Câncer de Rim

1. Br J Cancer 82: 812, 2000.
2. Cancer J Sci Am 3: 568, 1997.
3. J Clin Oncol 16: 226, 1998.
4. J Clin Oncol 17: 2859, 1999.
5. J Clin Oncol 18: 1954, 2000.
6. J Clin Oncol 18: 2419, 2000.
7. J Clin Oncol 19: 425, 2001.
8. J Urol 163: 1090, 2000.
9. Lancet 358: 966, 2001.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

10. N Engl J Med 2001; 345: 1655.
11. N Engl J Med 343: 750, 2000.
12. Proc ASCO 16: 327, 1997.
13. Proc ASCO 19: 340a, 2000.
14. Proc ASCO 21: 735, 2002.
15. Proc ASCO 21: 736, 2002.
16. Proc ASCO 21: 755, 2002.
17. Semin Oncol 22: 42, 1995.

Carcinoma do Córtex da Supra-renal

1. Cancer 83: 2194, 1998.
2. Cancer 88: 1159, 2000.
3. Curr Opin Oncol 11: 49, 2000.
4. J Clin Oncol 11: 161, 1993.
5. N Engl J M 345: 1655 – 1659, 2001.
6. Surgery 110: 1006, 1991.

Câncer de Testículo

1. Cancer 72: 2491, 1993.
2. J Clin Oncol 11: 598 - 606, 1993.
3. J Clin Oncol 15: 1837, 1997.
4. J Clin Oncol 16: 2500, 1998.
5. J Clin Oncol 4: 1199 - 1206, 1986.
6. J Clin Oncol 6: 1231 - 1238, 1988.
7. J Clin Oncol 7: 387 - 391, 1989.
8. J Urol 158: 474, 1997.
9. N Engl J Med 337: 242, 1997.
10. N Engl J Med 337: 242, 1997.
11. Proc ASCO 21: 742, 2002.
12. Proc ASCO 22: 1557, 2003.
13. Proc ASCO 22: 1561, 2003.
14. Proc ASCO 22: 1632, 2003.
15. Proc ASCO 22: 1692, 2003.
16. Proc ASCO 22: 1694, 2003.
17. Proc ASCO 22: 1729, 2003.

Carcinoma de Local Primário Desconhecido

1. Ann Oncol 11: 211, 2000.
2. Br J Cancer 77: 1996, 1998.
3. Cancer 41: 919, 1978.
4. Eur J Cancer Clin Oncol 23: 1645, 1987.
5. J Clin Oncol 12: 1310, 1998.
6. J Clin Oncol 12: 2022, 1994.
7. J Clin Oncol 15: 2385, 1997.
8. J Clin Oncol 18: 3101, 2000.
9. J Clin Oncol 18: 3339, 2000.
10. J Clin Oncol 274, 1995.
11. J Clin Oncol 8: 1556, 1990.
12. J Clin Oncol 8: 1556, 1990.
13. Lancet 351: 1451, 1998.
14. Lancet 352: 930, 1998.
15. Proc ASCO 19: 483a, 2000.
16. Proc ASCO 20: 676a, 2001.

Melanoma Maligno

1. Acta Oncológica Brasileira 17:73-76, 1997.
2. American Academy of Dermatology, may, 762-766, 2001.
3. An Bras Dermatol 69:477-481, 1994.
4. An Bras Dermatol 71, 677-681, 1997.
5. Ann Surg Oncol 7: 262-267, 2000.
6. Ann Surg Oncol 7:251-252, 2000.
7. Arch Surg 127: 392-399, 1992.
8. Balch C M. Molecular diagnosis of Melanoma Research. Vol 11. suppl 1, S9, 2001.
9. Cancer 76: 1665, 1995.
10. Ann Surg 1996; 223:217-224.
11. Cancer 89: 1019, 2000.
12. Cancer Control 7: 185, 2000.
13. Cancer Treat Rep 69: 39 - 42, 1985.
14. Eur J Cancer 30A: 2054 - 2056, 1994.
15. Eur J Cancer 31A: 876 - 881, 1995.
16. Filho RT. Detecção de micrometástases de melanoma em linfonodo sentinela no melanoma cutâneo através da pesquisa de mRNA-Tirosinase pela RT-PCR no Brasil. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2001.
17. Int J Radiation Oncology Biol Phys 46: 467, 2000.
18. J Am Acad Dermatol 42: 606, 2000.
19. J Clin Oncol 14: 2083 - 2090, 1996.
20. J Clin Oncol 14: 7 - 17, 1996.
21. J Clin Oncol 16: 1425, 1998.
22. J Clin Oncol 19: 3622, 2001.
23. J Exp Clin Cancer Res 16: 201, 1997.
24. JAMA 260: 974, 1988.
25. Lancet 351: 1905, 1998.
26. N Engl J Med 344: 961, 2001.
27. Oncology 9: 1149 - 1158, 1995.
28. Proc ASCO 18: 2050, 1999.
29. Proc ASCO 19: 552, 2000.
30. Proc ASCO 20: 1421a, 2001.
31. Proc ASCO 21: 1803, 2002.
32. Proc ASCO 21: 2780, 2002.
33. Proc ASCO 21: 2785, 2002.
34. Proc ASCO 21: 2790, 2002.
35. Proc ASCO 21: 2792, 2002.
36. Proc ASCO 22: 2880, 2003.
37. Proc ASCO 22: 2883, 2003.
38. Proc ASCO 22: 2886, 2003.
39. Proc ASCO 22: 2888, 2003.
40. Proc ASCO 22: 2890, 2003.
41. Proc ASCO 22: 2905, 2003.
42. Proc ASCO 22: 2907, 2003.
43. Proc ASCO 22: 2912, 2003.
44. Sem Oncol 24: 54, 1997.

Mesotelioma

1. Cancer 67: 2984 - 2987, 1991.
2. Cancer 72: 389, 1993.
3. Cancer 76: 2230 - 2236, 1995.
4. Cancer 85: 2375, 1999.
5. Eur J Cancer 36: 1514, 2000.
6. J Clin Oncol 1: 386 - 391, 1983.
7. J Clin Oncol 18: 3912, 2000.
8. J Thorac Cardiovasc Surg 117: 54, 1999.
9. J Thorac Cardiovasc Surg 122: 788, 2001.
10. Proc ASCO 21: 1227, 2002.
11. Proc ASCO 21: 1633, 2002.
12. Proc ASCO 21: 1778, 2002.
13. Proc ASCO 22: 2495, 2003.
14. Proc ASCO 22: 2496, 2003.
15. Proc ASCO 22: 2535, 2003.
16. Proc ASCO 22: 2637, 2003.
17. Proc ASCO 22: 2651, 2003.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

18. Proc ASCO 22: 2778, 2003.
19. Proc ASCO 22: 2783, 2003.
20. Proc ASCO 22: 2802, 2003.
21. Proc ASCO 22: 3301, 2003.
22. Proc ASCO 22: 3495, 2003.
23. Proc ASCO 22: 912, 2003.

Leucemias Agudas

1. Blood 100: 1965, 2002.
2. Br J Haematol 33: 451, 1976.
3. Proc ASCO 22: 2360, 2003.
4. Proc ASCO 22: 2440, 2003.
5. Proc ASCO 22: 3249, 2003.
6. Proc ASCO 22: 3251, 2003.
7. Proc ASCO 22: 3266, 2003.
8. Proc ASCO 22: 3382, 2003.

Leucemias Crônicas

1. J Clin Oncol 17: 3835, 1999.
2. Proc ASCO 22: 2264, 2003.
3. Proc ASCO 22: 2370, 2003.
4. Proc ASCO 22: 2479, 2003.

Leucemia Linfocítica Crônica

1. Blood 87: 4990, 1996.
2. Proc ASCO 22: 2290, 2003.
3. Proc ASCO 22: 2330, 2003.
4. Proc ASCO 22: 2332, 2003.
5. Proc ASCO 22: 2334, 2003.
6. Proc ASCO 22: 2335, 2003.
7. Proc ASCO 22: 2371, 2003.
8. Proc ASCO 22: 2410, 2003.
9. Proc ASCO 22: 2486, 2003.
10. Proc ASCO 22: 3340, 2003.

Leucemia Mielóide Crônica

1. Proc ASCO 22: 2328, 2003.
2. Proc ASCO 22: 2368, 2003.
3. Proc ASCO 22: 2480, 2003.
4. Proc ASCO 22: 2484, 2003.
5. Proc ASCO 22: 664, 2003.
6. Proc ASCO 22: 885, 2003.

Tricoleucemia (*Hairy Cell Leukemia*)

1. Blood 92: 1918, 1998.
2. Br J Haematol 115: 609, 2003.
3. Proc ASCO 22: 2373, 2003.
4. Proc ASCO 22: 661, 2003.

Doença de Hodgkin

1. Br J Cancer 62: 314, 1990.
2. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36: 305, 1996.
3. J Clin Oncol 16: 818, 1998.
4. J Clin Oncol 16: 830, 1998.
5. J Clin Oncol 19: 4238, 2001.
6. J Clin Oncol 20: 281, 2001.
7. Proc ASCO 19: 10, 2000.
8. Proc ASCO 22: 2297, 2003.
9. Proc ASCO 22: 2385, 2003.
10. Proc ASCO 22: 2414, 2003.
11. Proc ASCO 22: 2415, 2003.
12. Proc ASCO 22: 2416, 2003.
13. Proc ASCO 22: 2439, 2003.

Linfoma Não-Hodgkin

1. Blood 100: 3046, 2002.
2. Blood 91: 2955, 1998.
3. Br J Cancer 69: 1088, 1994.
4. J Clin Oncol 14: 1282, 1996.
5. Proc ASCO 22: 2397, 2003.
6. Proc ASCO 22: 2444, 2003.
7. Proc ASCO 22: 2462, 2003.
8. Proc ASCO 22: 3066, 2003.

Mieloma Múltiplo

1. Am J Med 63: 897 - 903, 1977.
2. Arch Inter Med 1975; 135: 147 - 152, 1975.
3. Blood 62: 572 - 577, 1983.
4. Br J Haematol 102: 140, 1998.
5. Cancer 42: 1222 - 1227, 1978.
6. Cancer Treat Rep 66: 1267 - 1271, 1982.
7. Cancer Treat Rep 66: 451 - 456, 1982.
8. J Bone Min Res 14: 1557, 1999.
9. J Clin Oncol 1: 453 - 461, 1983.
10. J Clin Oncol 10: 334, 1992.
11. N Engl J Med 310: 1353 - 1356, 1984.
12. Proc ASCO 22: 2349, 2003.
13. Proc ASCO 22: 2423, 2003.
14. Proc ASCO 22: 2446, 2003.
15. Proc ASCO 22: 2469, 2003.
16. Proc ASCO 22: 3394, 2003.

Osteossarcoma ou Sarcoma Osteogênico

1. Am J Surg Pathol 1: 61, 1977.
2. J Clin Oncol 10: 1579 - 1591, 1992.
3. J Clin Oncol 10: 5 - 15, 1992.
4. J Clin Oncol 14: 848, 1996.
5. J Clin Oncol 16: 945 - 952, 1998.
6. J Clin Oncol 5: 1178 - 1184, 1987.
7. JCO 11: 449 - 453, 1993.
8. N Engl J Med 314: 1600 - 1606, 1986.
9. Ortop Clin N Am 27: 575, 1998.
10. Proc ASCO 21: 1618, 2002.
11. Proc ASCO 21: 1634, 2002.
12. Proc ASCO 22: 1949, 2003.
13. Proc ASCO 22: 3218, 2003.
14. Proc ASCO 22: 3220, 2003.
15. Proc ASCO 22: 3268, 2003.
16. Proc ASCO 22: 3282, 2003.
17. Proc ASCO 22: 3305, 2003.
18. Proc ASCO 22: 3327, 2003.
19. Proc ASCO 22: 3331, 2003.

Rabdomiossarcoma Pediátrico

1. Cancer 71: 1904 – 1922, 1993.
2. Cancer 82: 1288, 1998.
3. Proc ASCO 22: 3215, 2003.
4. Proc ASCO 22: 3222, 2003.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Sarcoma de Ewing

1. J Clin Oncol 10: 1737 - 1742, 1992.
2. Proc ASCO 22: 3221, 2003.
3. Proc ASCO 22: 3279, 2003.
4. Proc ASCO 22: 3324, 2003.

Astrocitoma

1. Proc ASCO 22: 435, 2003.
2. Proc ASCO 22: 457, 2003.
3. Proc ASCO 22: 459, 2003.
4. Proc ASCO 22: 463, 2003.

Sarcomas de Partes Moles

1. Am J Clin Oncol 21: 317, 1998.
2. Ann Surg 231: 655, 2000.
3. Ann Surg 85: 1765, 2000.
4. Cancer 51: 396 - 401, 1983.
5. Cancer 74: 1265, 1994.
6. Cancer 85: 1765, 1999.
7. Cancer 86: 2034, 1997.
8. Cancer Chemother Rep 271 - 282, 1975.
9. Dis Colon Ractum 37: 260, 1994.
10. J Clin Oncol 11: 1276 - 1285, 1993.
11. J Clin Oncol 11: 15 - 21, 1993.
12. J Clin Oncol 12: 1137 - 1149, 1994.
13. J Clin Oncol 13: 1600, 1995.
14. J Clin Oncol 19: 1238, 2001.
15. J Clin Oncol 5: 1191 - 1198, 1987.
16. Proc ASCO 19: 562a, 2000.
17. Proc ASCO 20: 1408a, 2001.
18. Proc ASCO 20: 1412a, 2001.
19. Proc ASCO 20: 1a, 2001.
20. Proc ASCO 21: 1652, 2002.
21. Proc ASCO 22: 3277, 2003.
22. Proc ASCO 22: 3284, 2003.
23. Proc ASCO 22: 3316, 2003.

Timoma e Carcinoma Tímico

1. Ann Intern Med 99: 189 - 190, 1983.
2. Ann Thorac Surg 39: 165, 1985.
3. Ann Thorac Surg 64: 1585, 1997.
4. Ann Thorac Surg 64: 1593, 1997.
5. Arch Surg 128: 855, 1993.
6. Cancer 47: 1752 - 1761, 1981.
7. Cancer 67: 1025, 1991.
8. Cancer 68: 30 - 33, 1991.
9. Cancer 68: 706 - 713, 1991.
10. Cancer 85: 1871, 1999.
11. J Clin Oncol 12: 1164 - 1168, 1994.
12. J Clin Oncol 14: 814 - 820, 1996.
13. J Clin Oncol 6: 1722, 1998.
14. N Engl J Med 336: 263, 1997.
15. Proc ASCO 19: 229, 2000.
16. Proc ASCO 20: 1236, 2001.
17. Proc ASCO 22: 3467, 2003.
18. Radiother Oncol 19: 273, 1990.

Tumores Cerebrais no Adulto (Gliomas)

1. Ann Neurol 13: 334, 1983.
2. Br J Cancer 83: 588, 2000.
3. J Clin Oncol 12: 2013, 1994.
4. J Clin Oncol 17: 3389, 1999.
5. J Clin Oncol 20: 1375, 2002.
6. J Natl Cancer Inst 90: 1473, 1998.
7. J Neuro Oncol 32: 155, 1997.
8. Lancet 345: 1008, 1995.
9. Neurology 48: 187, 2001.
10. Neurology 54: 1442, 2000.
11. Proc ASCO 19: 158a, 2000.
12. Proc ASCO 19: 160a, 2000.
13. Proc ASCO 21: 1795, 2002.
14. Proc ASCO 21: 288, 2002.
15. Proc ASCO 21: 303, 2002.
16. Proc ASCO 22: 3270, 2003.
17. Proc ASCO 22: 399, 2003.
18. Proc ASCO 22: 432, 2003.
19. Proc ASCO 22: 455, 2003.
20. Proc ASCO 22: 470, 2003.
21. Proc ASCO 22: 486, 2003.

Glioblastoma Multiforme

1. Proc ASCO 22: 396, 2003.
2. Proc ASCO 22: 424, 2003.
3. Proc ASCO 22: 432, 2003.
4. Proc ASCO 22: 437, 2003.
5. Proc ASCO 22: 441, 2003.
6. Proc ASCO 22: 459, 2003.
7. Proc ASCO 22: 465, 2003.
8. Proc ASCO 22: 481, 2003.
9. Proc ASCO 22: 485, 2003.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Capítulo 2

Epidemiologia do Câncer

Epidemiologia do câncer é um tema muito importante para o farmacêutico e para a equipe multidisciplinar que atuam numa Central de Quimioterapia (ambulatorial e hospitalar).

O câncer se configura como um problema de saúde pública de dimensões nacionais.

Foi realizado um levantamento estatístico da epidemiologia do câncer, bem como a parte da bibliografia mais atualizada. Estudos importantes foram analisados e mencionados no decorrer deste capítulo para enriquecer o conhecimento da equipe multidisciplinar.

O envelhecimento da população resultante da melhor qualidade de vida e a exposição a fatores de risco, principalmente decorrentes de urbanização, fizeram com que o risco de morte por câncer aumentasse no Brasil[1].

Outra novidade do Atlas de Mortalidade por Câncer no Brasil 1979-1999 é o indicador Anos Potenciais de Vida Perdidos (APUP), que traduz o tempo perdido por morte prematura da população por uma determinada causa. De 1979 a 1983, o indicador APVP para câncer no Brasil foi de 6,7 anos perdidos e de 1995 a 1999 elevou-se para 7,4 anos perdidos. As maiores taxas de mortalidade estão nas regiões mais desenvolvidas no país (Sul e Sudeste), a despeito de serem regiões com maior oferta de serviços públicos e privados de saúde disponíveis para a população[1].

Epidemiologia[1,6,7]

A epidemiologia permite o estudo da distribuição das várias formas de câncer entre a população, a observação e a análise das variações de sua ocorrência em diferentes grupos ou comunidades e os fatores de risco a que eles se expõem.

Mediante a correlação existente entre os dados de morbidade e mortalidade e as diferenças verificadas nas condições ambientais, hábitos de vida ou de constituição genética observada entre esses grupos, é possível se estabelecerem hipóteses sobre as prováveis causas do câncer.

Como o câncer não representa uma única moléstia, mas sim um processo comum a um grupo heterogêneo de doenças que diferem em sua etiologia, freqüência e manifestações clínicas, é necessário estabelecer critérios de classificação para o seu estudo. Usualmente, em Cancerologia, utilizam-se classificações segundo a localização primária, o tipo histopatológico e a extensão anatômica dos tumores.

Em 1991, por meio do Decreto 109, de 2 de maio, o Presidente da República aprovou a Estrutura Regimental do Ministério da Saúde, outorgando oficialmente ao Instituto Nacional de Câncer (INCa) a responsabilidade pelas ações nacionais de controle do câncer. Iniciou-se, assim, um processo em que novos desafios passaram a exigir grandes mudanças institucionais, a fim de viabilizar uma ação nacional compatível com as complexidades e desigualdades entre diversas regiões do país. Foram iniciados, ou fortalecidos, processos de mudança, estabelecendo-se, recentemente, uma nova missão institucional – ações nacionais integradas para prevenção e controle do câncer –, que simboliza a abrangência nacional da atuação do INCa.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

As estimativas que aqui estão sendo publicadas fazem parte da Vigilância do Câncer, que oferece aos governos e às instituições responsáveis informações e análises epidemiológicas e de situação que fazem da tomada de decisões um processo com base em evidência. Esta, por sua vez, será tão mais sólida quanto melhor for a qualidade dos dados e a capacidade de interpretação e análise dos mesmos. Por esta razão, o fortalecimento dos registros especializados – os Registros Hospitalares de Câncer, dos Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) ou os Registros de Câncer de Base Populacional, que cobrem áreas geográficas definidas – deve ser considerado como tarefa de alta prioridade no estabelecimento de um Sistema Nacional de Vigilância do Câncer[6].

A produção de informações necessárias ao melhor dimensionamento do câncer, como problema de saúde pública no Brasil, representa o ponto de partida no processo de desenvolvimento de ações de prevenção e controle deste grupo de enfermidades. As fontes utilizadas para a obtenção dessas informações são múltiplas, incluindo o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde, Registro de Câncer e Inquérito de Morbidade. Um esforço para unificar essas diferentes fontes foi estimulado pela implantação recente do Programa de Avaliação e Vigilância do Câncer e seus Fatores de Risco (PAV), que se propõe à estruturação de um sistema nacional de vigilância e de avaliação permanente dos programas de prevenção e controle do câncer.

Os últimos dados de mortalidade disponíveis (MS/CENEPI/SIM, 1998), descontadas as causas maldefinidas, apontam as *doenças do aparelho circulatório* como a primeira causa de mortalidade no Brasil (27,6%), seguidas pelas *causas externas* (12,7%) e logo após pelas *neoplasias* (11,4%). Este perfil epidemiológico impõe a implantação de um sistema de vigilância epidemiológica voltado para as doenças não-transmissíveis.

Dentro do quadro das doenças crônico-degenerativas, as neoplasias malignas merecem abordagem diferenciada, por sua alta prevalência, por consumirem grande volume de recursos financeiros, por representarem um grande ônus social, institucional e social, e, ainda, por sua crescente relevância como causa de morte no Brasil. O câncer constitui um problema de saúde pública, cuja prevenção e controle deverão continuar a ser priorizados em todos os estados da União, mesmo naque-

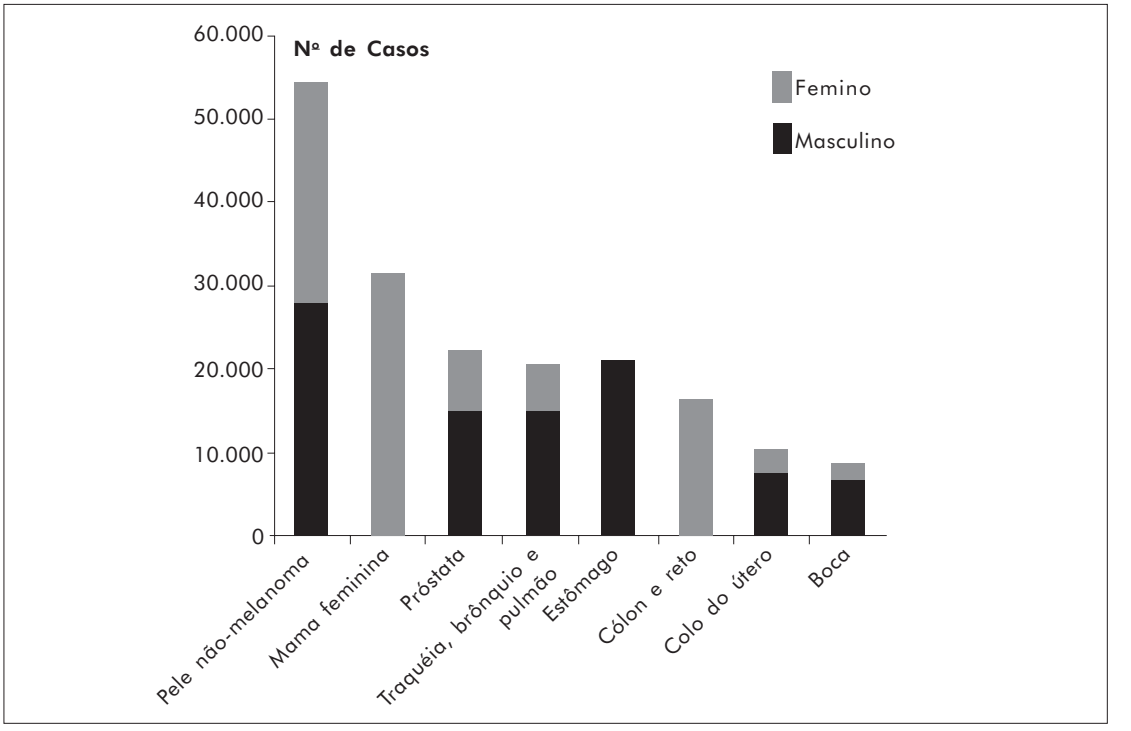


Fig. 2.1 — *Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2001, na população brasileira.* Fonte: *INCA/MS.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

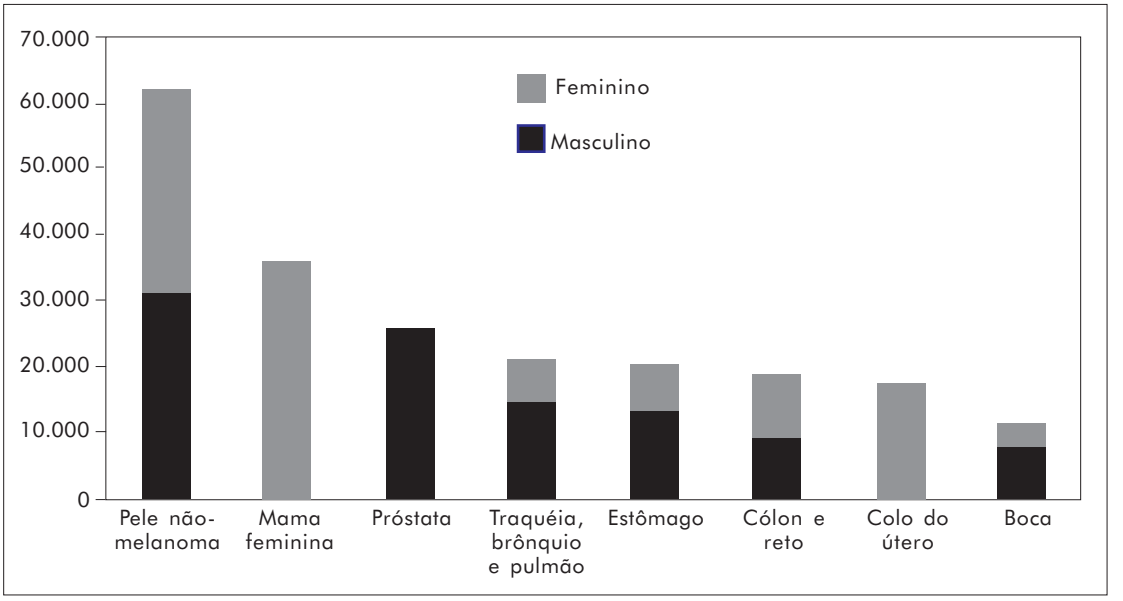


Fig. 2.2 — *Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2002, na população brasileira:* Fonte: *INCa/MS.*

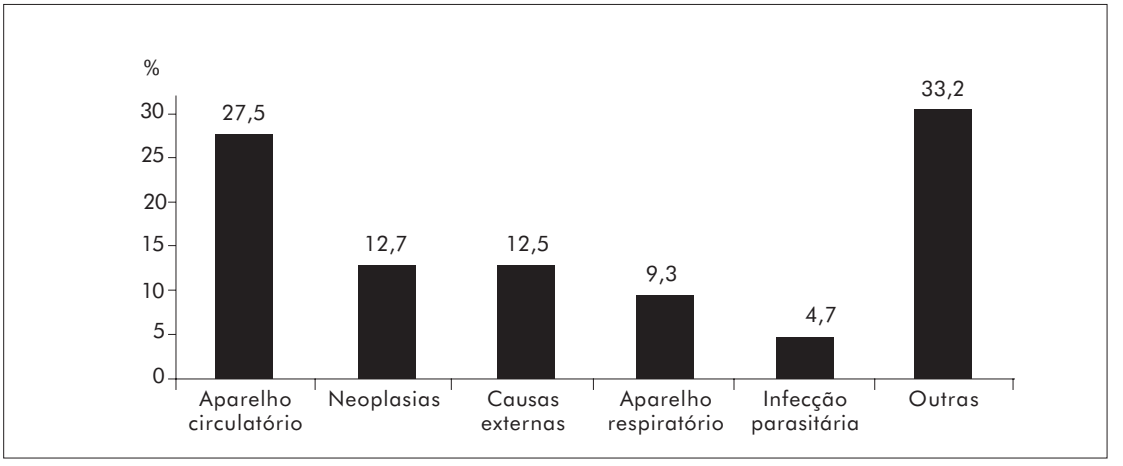


Fig. 2.3 — *Distribuição proporcional das principais causas de morte no Brasil – 2000*. Fonte: *Ministério da Saúde – DataSus, SIM.*

les onde, aparentemente, a população ainda apresenta um menor risco de adoecer dessa doença.

A necessidade de se considerar o câncer como um problema de saúde pública de dimensões nacionais levou à formulação e implementação progressiva de ações, planos e programas orientados ao controle do câncer, que incluem a melhoria e expansão da rede especializada de assistência médico-hospitalar e as atividades de detecção precoce; e as de Prevenção, que compreendem ações de promoção à saúde e de intervenção sobre os fatores de risco de câncer.

As Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil de 2003 refletem, ao mesmo tempo, problemas, esperanças, iniciativas e avanços na difícil tarefa de criação desse sistema. Várias mudanças positivas vêm-se verificando nas Secretarias de Saúde e nos Registros de Câncer

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

de Base Populacional: o reconhecimento da importância de se controlar e prevenir o câncer; a preocupação em aprimorar a qualidade das informações, através da capacitação dos técnicos envolvidos nos sistemas de coleta de informações; o aprimoramento dos meios informatizados de consolidação e análise dos dados; e o apoio crescente dos governos estaduais e municipais às propostas ministeriais de programas e projetos voltados ao sistema de informação e vigilância do câncer e de seus fatores de risco.

Nos últimos 20 anos o Brasil muito avançou no seu Sistema de Informações sobre Mortalidade, do Ministério da Saúde; e, nos últimos 10 anos, muito também tem evoluído o país no que respeita aos registros de câncer de populacional, fontes únicas de dados de incidência.

Devemos mencionar o valor médio das internações por neoplasias (Tabela 2.1), o número de internações por neoplasias (Tabela 2.2) e o porcentual de gastos com quimioterapia, radioterapia e internações por câncer no SUS em 2000 (Fig. 2.4).

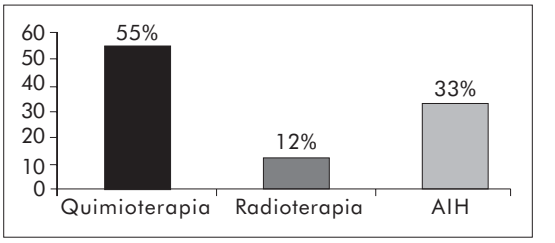


Fig. 2.4 — *Porcentual de gastos com quimioterapia, radioterapia e internações por câncer no SUS, Brasil, 2000. Fonte: Sistema de Informações de Atendimento Ambulatorial de Alta Complexidade (APAC/SUS) e Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS).*

Tabela 2.1
Valor Médio das Internações por Neoplasias com Relação às Internações Totais no SUS, Brasil, 2000

Região	*Valor Médio do SUS*	*Valor Médio CA*	*Internações x População*
Norte	280,77	470,51	67,58%
Nordeste	332,94	487,71	46,49%
Sudeste	483,67	657,49	35,94%
Sul	450,40	676,95	50,30%
Centro-oeste	381,02	571,06	49,88%
Brasil	409,37	604,74	47,72%

Fonte: Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) e Censo Populacional do IBGE.

Tabela 2.2
Número de Internações por Neoplasias por 100.000 Habitantes segundo Regiões, Brasil, 2000

Região	*População*	*Internações*	*Internações x População*
Norte	12.919.949	17.950	139,93
Nordeste	47.679.381	96.927	203,29
Sudeste	72.262.411	172.778	239,10
Sul	25.071.211	75.729	302,06
Centro-oeste	11.611.491	24.680	212,55
Brasil	169.544.443	388.064	228,89

Fonte: Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) e Censo Populacional do IBGE.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Região Norte

Tabela 2.3
Estimativas para 2003 das Taxas Brutas de Incidência e Mortalidade por 100.000 e de Número de Casos Novos e de Óbitos por Câncer, em Homens, segundo Localização Primária (Região Norte)

	Estimativa dos Casos Novos				*Estimativa de Óbitos*			
Localização Primária	*Estado*		*Capital*		*Estado*		*Capital*	
Neoplasia Maligna	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*
Pele não-melanoma	490	7,13	340	17,09	25	0,25	20	0,59
Traquéia, brônquios e pulmão	505	7,21	305	15,36	380	5,50	235	11,73
Estômago	550	7,89	340	16,51	370	5,3	230	11,08
Próstata	410	5,8	180	8,78	260	3,82	125	5,77
Cólon e reto	90	1,21	70	2,95	70	0,83	50	2,02
Esôfago	95	1,28	60	2,38	70	0,95	40	1,78
Leucemias	165	2,35	95	4,4	130	1,61	75	3,01
Cavidade oral	200	2,78	135	5,93	80	0,87	50	1,85
Pele melanoma	40	0,28	20	0,51	15	0,14	10	0,25
Outras localizações	1660	23,74	905	44,42	900	12,87	495	24,3
Total	4205	60,37	2450	120,67	2300	32,81	1330	65,58

Fonte: INCa/MS.

Tabela 2.4
Estimativas para 2003 das Taxas Brutas de Incidência e Mortalidade por 100.000 e de Número de Casos Novos e de Óbitos por Câncer, em Mulheres, segundo Localização Primária (Região Norte)

	Estimativa dos Casos Novos				*Estimativa de Óbitos*			
Localização Primária	*Estado*		*Capital*		*Estado*		*Capital*	
Neoplasia Maligna	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*
Pele não-melanoma	490	6,99	310	13,77	30	0,2	15	0,39
Mama feminina	510	7,41	365	16,81	205	2,92	150	6,62
Traquéia, brônquios e pulmão	195	2,85	130	5,78	185	2,69	115	5,46
Estômago	240	3,61	170	7,33	205	2,84	120	5,77
Colo do útero	890	12,91	590	27,8	320	4,6	210	9,89
Cólon e reto	175	2,41	130	5,68	110	1,36	80	3,21
Esôfago	40	0,38	30	0,7	35	0,3	20	0,56
Leucemias	155	2,16	105	4,15	105	1,38	60	2,64
Cavidade oral	125	1,73	80	3,2	35	0,33	25	0,61
Pele melanoma	30	0,24	15	0,36	5	0,06	5	0,1
Outras localizações	1895	27,8	1115	51,7	845	12,4	520	24,11
Total	4745	69,79	3040	140,86	2080	30,61	1320	61,78

Fonte: INCa/MS.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Região Nordeste

Tabela 2.5
Estimativas para o 2003 das Taxas Brutas de Incidência e Mortalidade por 100.000 e do Número de Casos Novos e dos Óbitos por Câncer, em Homens, segundo Localização Primária (Região Nordeste)

	Estimativa dos Casos Novos				*Estimativa de Óbitos*			
Localização Primária	*Estado*		*Capital*		*Estado*		*Capital*	
Neoplasia Maligna	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*
Pele não-melanoma	3400	14,14	1210	24,44	95	0,36	55	0,56
Traquéia, brônquios e pulmão	1240	5,09	560	11,59	1220	5,04	560	11,47
Estômago	1400	5,81	490	9,97	960	4,03	330	6,92
Próstata	4270	17,69	1630	33,31	1480	6,08	560	11,45
Cólon e reto	530	2,27	260	5,28	290	1,22	140	2,84
Esôfago	470	2,02	180	3,78	420	1,79	170	3,35
Leucemias	590	2,44	180	3,7	480	2	150	3,03
Cavidade oral	720	3,04	390	7,66	280	1,23	160	3,11
Pele melanoma	85	0,32	60	0,93	60	0,17	45	0,49
Outras localizações	6225	25,72	2520	51,14	4005	16,55	1490	30,24
Total	18930	78,22	7480	151,96	9290	38,34	3660	74,49

Fonte: INCa/MS.

Tabela 2.6
Estimativas para 2003 das Taxas Brutas de Incidência e Mortalidade por 100.000 e do Número de Casos Novos e dos Óbitos por Câncer, em Mulheres, segundo Localização Primária (Região Nordeste)

	Estimativa dos Casos Novos				*Estimativa de Óbitos*			
Localização Primária	*Estado*		*Capital*		*Estado*		*Capital*	
Neoplasia Maligna	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*
Pele não-melanoma	2700	10,92	930	16,5	75	0,25	45	0,38
Mama feminina	5270	21,02	2610	46,65	1280	5,13	630	11,38
Traquéia, brônquios e pulmão	770	3,10	350	6,37	620	2,39	310	5,14
Estômago	770	3,06	310	5,59	580	2,35	250	4,3
Colo do útero	3570	14,16	1390	24,8	880	3,5	355	6,14
Cólon e reto	920	3,63	480	8,77	420	1,66	220	4,01
Esôfago	180	0,69	60	1,08	170	0,63	60	0,99
Leucemias	380	1,55	150	2,67	370	1,49	150	2,57
Cavidade oral	510	2,05	210	3,65	150	0,54	75	0,97
Pele melanoma	115	0,41	65	1,07	60	0,14	40	0,36
Outras localizações	8725	34,69	3725	66,66	4665	18,55	1845	33,02
Total	23910	95,1	10280	183,99	9270	36,86	3980	71,32

Fonte: INCa/MS.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Região Sudeste

Tabela 2.7
Estimativas para 2003 das Taxas Brutas de Incidência e Mortalidade por 100.000 e de Número de Casos Novos e de Óbitos por Câncer, em Homens, segundo Localização Primária (Região Sudeste)

Localização Primária	Estimativa dos Casos Novos				Estimativa de Óbitos			
	Estado		Capital		Estado		Capital	
Neoplasia Maligna	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Óbitos	Taxa Bruta	Óbitos	Taxa Bruta
Pele não-melanoma	26040	70,63	11600	125,16	245	0,66	70	0,73
Traquéia, brônquios e pulmão	8420	22,86	3060	32,92	5890	15,98	2130	23,02
Estômago	8240	22,36	2430	26,21	4040	10,96	1200	12,85
Próstata	22920	62,16	8020	86,66	4370	11,86	1530	16,54
Cólon e reto	6900	18,71	2780	29,96	2290	6,22	930	9,95
Esôfago	4180	11,35	1060	11,32	2360	6,38	590	6,36
Leucemias	2450	6,64	800	8,56	1250	3,39	410	4,37
Cavidade oral	5190	14,11	1750	18,81	1500	4,59	560	9,95
Pele melanoma	1430	3,85	490	5,27	340	0,9	125	1,24
Outras localizações	34580	93,8	6890	74,29	14855	40,29	4455	48,03
Total	120350	326,47	38880	419,2	37140	100,76	12000	129,38

Fonte: INCa/MS.

Tabela 2.8
Estimativas para 2003 das Taxas Brutas de Incidência e Mortalidade por 100.000 e do Número de Casos Novos e dos Óbitos por Câncer, em Mulheres, segundo Localização Primária (Região Sudeste)

Localização Primária	Estimativa dos Casos Novos				Estimativa de Óbitos			
	Estado		Capital		Estado		Capital	
Neoplasia Maligna	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Óbitos	Taxa Bruta	Óbitos	Taxa Bruta
Pele não-melanoma	28175	72,5	8420	81,81	165	0,42	55	0,48
Mama feminina	28350	73,68	11740	113,87	5570	14,45	2290	22,33
Traquéia, brônquios e pulmão	3890	10,13	1450	14,03	2560	6,66	950	9,23
Estômago	4400	11,43	1500	14,58	2090	5,44	710	6,94
Colo do útero	7690	20	2550	24,75	1730	4,52	570	5,6
Cólon e reto	7370	19,17	3180	30,84	2610	6,77	1120	10,9
Esôfago	1120	2,89	285	2,75	620	1,61	165	1,53
Leucemias	2050	5,34	700	6,84	1070	2,8	370	3,58
Cavidade oral	1890	4,93	780	7,64	370	0,96	155	1,48
Pele melanoma	1510	3,9	535	5,28	260	0,66	105	0,9
Outras localizações	61185	158,97	21480	208,44	14805	38,47	4830	46,87
Total	147630	383,57	52480	510,55	31850	82,49	11320	109,8

Fonte: INCa/MS.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Região Sul

Tabela 2.9
Estimativas para 2003 das Taxas Brutas de Incidência e Mortalidade por 100.000 e do Número de Casos Novos e dos Óbitos por Câncer, em Homens, segundo Localização Primária (Região Sul)

	Estimativa dos Casos Novos				*Estimativa de Óbitos*			
Localização Primária	*Estado*		*Capital*		*Estado*		*Capital*	
Neoplasia Maligna	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*
Pele não-melanoma	5420	42,21	1180	73,24	115	0,88	20	0,73
Traquéia, brônquios e pulmão	4080	31,70	530	32,89	3215	24,96	420	25,90
Estômago	2390	18,58	290	17,58	1550	12,06	180	11,41
Próstata	4980	38,74	810	50,31	1610	12,58	270	16,34
Cólon e reto	1350	10,5	270	16,92	860	6,69	170	10,78
Esôfago	1620	12,61	180	11,74	1270	9,85	140	9,17
Leucemias	580	4,5	90	5,53	490	3,81	80	4,68
Cavidade oral	1370	10,68	200	12,31	560	4,35	75	5,01
Pele melanoma	520	4,04	90	5,84	200	1,63	40	2,36
Outras localizações	7230	56,22	600	37,07	5840	45,41	855	52,83
Total	29540	229,73	4240	262,13	15710	122,2	2250	139,43

Fonte: INCa/MS.

Tabela 2.10
Estimativas para 2003 das Taxas Brutas de Incidência e Mortalidade por 100.000 e de Número de Casos Novos e de Óbitos por Câncer, em Mulheres, segundo Localização Primária (Região Sul)

	Estimativa dos Casos Novos				*Estimativa de Óbitos*			
Localização Primária	*Estado*		*Capital*		*Estado*		*Capital*	
Neoplasia Maligna	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*
Pele não-melanoma	7220	54,84	760	42,47	70	0,54	15	0,42
Mama feminina	5220	39,58	1510	84,59	1830	13,94	530	29,79
Traquéia, brônquios e pulmão	1560	11,86	290	16,1	1250	9,49	230	12,88
Estômago	1080	8,19	160	9,41	760	5,77	120	6,63
Colo do útero	2330	17,65	400	22,27	860	6,51	150	8,22
Cólon e reto	1470	11,15	320	18,16	940	7,1	210	11,57
Esôfago	690	5,25	85	4,66	390	2,97	45	2,63
Leucemias	530	3,99	80	4,87	420	3,12	70	3,81
Cavidade oral	260	1,96	45	2,42	110	0,88	25	1,09
Pele melanoma	440	3,39	90	4,76	130	1,02	25	1,43
Outras localizações	5395	40,95	980	54,76	5425	41,17	780	43,58
Total	26195	198,78	4720	264,35	12185	92,46	2200	122,95

Fonte: INCa/MS.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Região Centro-oeste

Tabela 2.11
Estimativas para o 2003 das Taxas Brutas de Incidência e Mortalidade por 100.000 e de Número de Casos Novos e de Óbitos por Câncer, em Homens, segundo Localização Primária (Região Centro-oeste)

	Estimativa dos Casos Novos				*Estimativa de Óbitos*			
Localização Primária	*Estado*		*Capital*		*Estado*		*Capital*	
Neoplasia Maligna	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*
Pele não-melanoma	3650	59,52	930	81,34	30	0,53	15	0,72
Traquéia, brônquios e pulmão	920	14,92	210	18,06	610	9,95	130	12,04
Estômago	1050	17,14	210	18,23	410	6,8	80	7,24
Próstata	2660	43,41	660	58,89	510	8,38	130	11,37
Cólon e reto	660	10,79	190	16,8	190	3,07	50	4,79
Esôfago	410	6,79	110	8,96	200	3,34	50	4,41
Leucemias	280	4,61	70	6,52	160	2,67	40	3,77
Cavidade oral	270	4,39	70	6,58	120	1,9	40	4,79
Pele melanoma	110	1,7	40	2,54	30	0,43	15	0,64
Outras localizações	3120	50,81	570	50,02	1650	26,87	370	32,47
Total	13130	213,73	3060	268,35	3910	63,8	920	80,1

Fonte: INCa/MS.

Tabela 2.12
Estimativas para 2003 das Taxas Brutas de Incidência e Mortalidade por 100.000 e de Número de Casos Novos e de Óbitos por Câncer, em Mulheres, segundo Localização Primária (Região Centro-oeste)

	Estimativa dos Casos Novos				*Estimativa de Óbitos*			
Localização Primária	*Estado*		*Capital*		*Estado*		*Capital*	
Neoplasia Maligna	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Casos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*	*Óbitos*	*Taxa Bruta*
Pele não-melanoma	4570	74,04	950	78,01	25	0,37	10	0,41
Mama feminina	2260	36,61	690	55,52	450	7,41	140	11,24
Traquéia, brônquios e pulmão	505	8,15	120	9,53	300	4,82	60	5,64
Estômago	520	8,44	110	9,57	180	3,17	50	3,6
Colo do útero	2000	32,26	520	42,5	320	5,11	80	6,74
Cólon e reto	610	9,84	200	15,57	190	3,13	60	4,96
Esôfago	90	1,38	25	1,68	60	0,99	25	1,2
Leucemias	200	3,2	60	4,78	130	2,16	40	3,23
Cavidade oral	100	1,67	40	3,1	40	0,54	15	1,01
Pele melanoma	90	1,44	25	2,13	25	0,26	15	0,39
Outras localizações	2610	42,25	690	56,31	1505	24,36	315	25,71
Total	13555	219,42	3430	279,96	3225	52,37	810	66,82

Fonte: INCa/MS.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Conclusão

As informações contidas neste capítulo servem para orientar todos os profissionais que atuam numa central de quimioterapia para observar o aumento do número de casos de câncer no Brasil e nas principais regiões.

Estratégias dirigidas à prevenção e ao controle do câncer no Brasil deverão ser tomadas e a execução exige que prioridades sejam estabelecidas com base em dados de incidência e mortalidade.

Com a recente publicação do Atlas de Mortalidade por Câncer no Brasil 1979-1999 (Ministério da Saúde e INCa, 2002) podemos observar na Tabela 2.13 taxas de mortalidade por câncer, brutas e ajustadas por idade pelas populações mundial e brasileira, por 100.000, segundo sexo e faixa etária, entre 1979 e 1983. Já na Tabela 2.14 observamos taxas de mortalidade por câncer, brutas e ajustadas por idade pelas populações mundial e brasileira, por 100.000, segundo sexo e faixa etária, entre 1995 e 1999.

Tabela 2.13
Taxas de Mortalidade por Câncer, Brutas e Ajustadas por Idade pelas Populações Mundial e Brasileira, por 100.000, segundo Sexo e Faixa Etária, entre 1979 e 1983[12]

	Homens		*Mulheres*	
Faixa Etária	*Nº de Óbitos*	*Taxa Específica*	*Nº de Óbitos*	*Taxa Específica*
0 a 4 anos	2.208	8,90	1.917	4,75
5 a 9 anos	1.669	7,37	1.135	3,06
10 a 14 anos	1.346	6,19	1.076	2,97
15 a 19 anos	1.923	9,50	1.413	4,08
20 a 29 anos	3.937	24,27	3.576	6,54
30 a 39 anos	6.465	17,77	8.777	23,43
40 a 49 anos	17.987	67,28	18.722	68,91
50 a 59 anos	36.655	197,73	28.606	150,82
60 a 69 anos	45.169	397,75	31.808	262,13
70 a 79 anos	37.453	708,79	27.927	460,31
80 anos ou mais	13.477	1.006,37	12.911	662,28
TOTAL	**168.289**	—	**137.868**	—
TAXA BRUTA	—	**55,62**	—	**44,95**
TAXA PADR. MUNDIAL[1]	—	**94,27**	—	**65,99**
TAXA PADR. BR[2]	—	**75,25**	—	**52,86**

[1]*População padrão mundial, modificada por Doll* et al. *(1966).*
[2]*População padrão brasileira, contagem populacional 1996, IBGE.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 2.14
Taxas de Mortalidade por Câncer, Brutas e Ajustadas por Idade pelas Populações Mundial e Brasileira, por 100.000, segundo Sexo e Faixa Etária, Entre 1995 e 1999[12]

	Homens		Mulheres	
Faixa Etária	*Nº de Óbitos*	*Taxa Específica*	*Nº de Óbitos*	*Taxa Específica*
0 a 4 anos	1.926	4,72	1.680	4,25
5 a 9 anos	1.739	4,10	1.291	3,13
10 a 14 anos	1.691	3,77	1.299	2,96
15 a 19 anos	2.447	5,75	1.660	3,92
20 a 29 anos	5.115	7,39	4.747	6,68
30 a 39 anos	9.830	17,09	14.158	23,29
40 a 49 anos	26.528	64,02	30.566	70,13
50 a 59 anos	51.275	195,22	43.781	155,19
60 a 69 anos	77.249	454,46	56.069	287,89
70 a 79 anos	70.885	836,75	52.007	503,80
80 anos ou mais	36.164	1.276,96	34.235	816,58
TOTAL	**284.849**	—	**241.493**	—
TAXA BRUTA	—	**72,34**	—	**59,67**
TAXA PADR. MUNDIAL[1]	—	**100,00**	—	**71,12**
TAXA PADR. BR[2]	—	**78,41**	—	**56,88**

[1]*População padrão mundial, modificada por Doll et al. (1966).*
[2]*População padrão brasileira, contagem populacional 1996, IBGE.*

Bibliografia

1. Atlas de Mortalidade por Câncer no Brasil 1979 - 1999, Ministério da Saúde e INCa, 2002.
2. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer Incidence and Mortality in the European Union: Cancer Registry Data and Estimates of National Incidence for 1990. European Journal of Cancer 33 (7):1075-1107, 1997
3. Boyle P. Global burden of cancer. Lancet 349 (suppl II): 23 - 26, 1997
4. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informações sobre Mortalidade, 1999a. Disponível na Internet: http://www.datasus.gov.br/.
5. IARC — Internacional Agency for Research on Cancer; Trichopoulos et al, 1996.
6. Instituto Nacional de Câncer (INCa): http://www.inca.gov.br.
7. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Programas de Controle do Câncer. O Problema do Câncer no Brasil, 4ª edição revisada e atualizada. Rio de Janeiro, 1997.
8. Projeto Câncer no Brasil. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 2000.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Capítulo 3

Marcadores Tumorais

Introdução

Marcadores tumorais são substâncias produzidas pelo tumor, sendo encontrados no sangue, urina, líquor e tecidos do corpo.

São utilizados como indicadores da presença de malignidade, sendo importantes ferramentas em Oncologia.

Um marcador tumoral *ideal* deve ter as seguintes características:

- Ser específico para um determinado tipo de neoplasia (100% de especificidade).
- Sensível na detecção de pequeno número de células neoplásicas (triagem e diagnóstico precoce).
- Somente produzido pelas células neoplásicas.
- Localizar o tumor.

Sabemos que o marcador tumoral ideal não existe.

Não devem ser usados como *screening* e *não* finalizam diagnóstico de malignidade.

A *sensibilidade* é a medida da verdadeira positividade[10].

$$\text{Sensibilidade} = \frac{\%\ \text{verdadeiros positivos}}{(\%\ \text{verdadeiros positivos} + \%\ \text{falso-negativos})}$$

A *especificidade* é a medida da falsa-positividade[10].

$$\text{Especificidade} = \frac{\%\ \text{verdadeiros negativos}}{(\%\ \text{verdadeiros negativos} + \%\ \text{falso-positivos}}$$

Recomendações para a Solicitação de Exames de Marcadores Tumorais[10]

1. Jamais confiar no resultado de um único exame.
2. Todos os testes devem ser realizados pelo mesmo laboratório e com os mesmos *kits* de ensaios.
3. Certificar-se de que o mesmo marcador tumoral selecionado para monitoramento da recidiva encontra-se elevado no paciente antes da cirurgia.
4. Considerar a meia-vida do marcador tumoral ao interpretar o resultado do exame.
5. Considerar a forma como o marcador tumoral é removido ou metabolizado na circulação sangüínea.
6. Considerar a solicitação de múltiplos marcadores para incrementar a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico.
7. Solicitar marcadores inespecíficos como economia e pela alta sensibilidade.
8. Considerar a possibilidade do efeito *hook* (gancho).
9. Considerar a presença de marcadores tumorais ectópicos.

Histórico

É sempre importante mencionar o histórico dos marcadores tumorais (Tabela 3.1) para

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

que possamos ter em mente que alguns pesquisadores do passado tinham a idéia de que algumas substâncias eram produzidas pelo tumor.

Finalidades

A Tabela 3.2 mostra as finalidades do uso de marcadores tumorais.

Classificação dos Marcadores Tumorais

Enzimas ou Isoenzimas

Amilase = pâncreas.

Creatinoquinase BB = próstata, pulmão, cólon, ovário.

Enolase neurônio-específica = sistema nervoso, pele, pulmão (pequenas células), pâncreas.

Fosfatase ácida prostática = próstata.

Fosfatase alcalina = osso, fígado, leucemias, testículo (seminoma).

Gama glutamil transferase (g-GT) = fígado (metástases).

LDH = leucemia linfoblástica, pulmão, fígado, linfoma não-Hodgkin.

PSA = próstata.

Hormônios

- Calcitonina = carcinoma medular de tireóide.

Tabela 3.1
Histórico de Alguns Marcadores

Ano	*Autor*	*Marcador*
1846	H. Bence-Jones	Proteína de Bence-Jones
1928	W. H. Brown	Hormônios ectópicos
1930	B. Zondek	Gonadotrofina coriônica
1932	H. Cushing	Hormônio adrenocorticotrófico
1949	K. Oh-Uti	Deleção de antígenos
1959	C. Market	Isoenzimas
1963	G. I. Abelev	Alfafetoproteína
1965	P. Gold e S. Freeman	Antígeno carcinoembrionário
1969	R. Heubner e G. Todaro	Oncogenes
1975	H. Kohler e G. Milstein	Anticorpos monoclonais
1979	Wang et al.	PSA
1980	G. Cooper, R. Wienberg, M. Bishop	Sondas oncogênicas
1981	Koproski *et al.*	CA 19-9
1981	Shih *et al.*	C-erb B-2
1984	Kufe e Hilkens	CA 15-3
1985	H. Harris, R. Sager e A. Knudson	Genes supressores
1987	Bray *et al.*	CA 125

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 3.2
Finalidades do Uso de Marcadores Tumorais

→ Triagem populacional
→ Diagnóstico diferencial em clientes sintomáticos
→ Estadiamento clínico
→ Estabelecimento do diagnóstico
→ Monitorização da eficiência terapêutica
→ Localização de metástases
→ Tratamento (imunorradioterapia)
→ Detecção precoce da recorrência (grande utilidade)

- Gonadotrofina coriônica (HCG) = células germinativas.
- Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), Hormônio tireoestimulante (TSH), Hormônio antidiurético (ADH) = pulmão (células pequenas).
- Hormônio antidiurético (ADH) = pulmão, pâncreas.
- Hormônio de crescimento = hipófise, rim, pulmão.
- Hormônio melanotrófico (MAS) = hipófise.
- Paratormônio = fígado, rim, pulmão, mama.
- Peptídeo intestinal vasoativo (PIV) = pâncreas, pulmão (câncer broncogênico).
- Peptídeo paratormônio-relacionado) = rim.
- Prolactina = hipófise, rim, pulmão.

Antígenos Oncofetais

- Alfafetoproteína = células germinativas, carcinoma hepatocelular.
- Antígeno carcinoembrionário (CEA) = cólon, pulmão, mama.

Glicoproteínas do Grupo das Mucinas

- Antígeno do carcinoma de células escamosas (SCC-A) = células escamosas do colo uterino, pulmão, cabeça e pescoço.
- Antígeno mucinóide associado ao carcinoma (MCA) = carcinoma de mama.
- CA 125 = ovário, endométrio, mama.
- CA 15-3 = mama, ovário.
- CA 19-9 = pâncreas, estômago, vias biliares, colorretal.
- CA 50 = carcinomas epiteliais (gastrointestinal e pâncreas).
- DUPAN-2 = câncer de pâncreas.

Moléculas do Sistema Imunológico

- B2-Microglobulina = linfomas, mieloma múltiplo, LLC.
- Imunoglobulinas = mieloma múltiplo.

Marcadores Tumorais

Enolase Neurônio Específico (NSER)

Enzima glicolítica encontrada em tecido neuronal e nas células do sistema neuroendócrino.

Usada para monitoramento da quimioterapia e tem utilidade prognóstica.

Pacientes com neuroblastoma (sensibilidade varia de 30% a 35%), câncer de pulmão (microcelular).

Pacientes com as duas patologias acima mencionadas podem obter informações no que diz respeito à extensão e ao prognóstico, bem como à resposta do paciente ao tratamento.

Outros tipos de tumor: câncer medular da tireóide, tumores endócrinos pancreáticos e melanoma.

Tumores renais (tumor de Wilms) pedem cursar com altos níveis.

Jejum de oito horas.

Método (Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini):

- Imuno-histoquímica.

Fosfatase Ácida Prostática (PAP)

É a maior isoenzima da fosfatase ácida.

É produzida primariamente pela próstata e está presente em pequenas quantidades no sangue.

Utilizada no estadiamento do câncer de próstata, correlaciona-se com prognóstico e monitoramento do tratamento.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Valores crescentes de fosfatase ácida prostática podem indicar tumores recorrentes.

O grau de elevação indica a extensão da doença.

Mostra-se elevada diante de:

- Câncer de próstata.
- Câncer que tenha se espalhado para o osso.
- Mieloma múltiplo.
- Sarcoma osteogênico (osso).

Também pode estar elevada diante de:

- Crise falciforme.
- Hiperparatireoidismo.
- Hipertrofia prostática benigna (HPB).
- Osteoporose.
- Prostatite.
- Trombocitose.

Jejum de quatro horas.

Método:

- Enzimático (inibição com tartarato).

Valor de Referência (Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini):

- Até 3,0U/l (SORO).

Fosfatase Alcalina

Presente no fígado, nos ossos, no epitélio intestinal e nas placenta.

Cerca de 90% da fosfatase alcalina circulante são as isoenzimas hepáticas e ósseas.

Avaliação dos distúrbios hepáticos e ósseos.

Aumento:

- Metástases do fígado.
- Metástase óssea.
- Acromegalia.
- Cirrose.
- Doença biliar obstrutiva intra e extra-hepática.
- Doença de Paget.
- Hipertireoidismo.
- Mononucleose infecciosa.
- Raquitismo.

Diminuição:

- Anticoncepcionais orais.
- Hipolipemiantes.
- Anticoagulantes.
- Antiepilépticos.

Método:

- Cinético optimizado.

Valor de referência (Tabela 3.3).

Lactato Desidrogenase (LDH)

Liberada após lesão celular.

Indicador prognóstico para progressão da doença.

Encontrada em todo corpo.

A Tabela 3.4 mostra os tipos e a porcentagem das isoenzimas da LDH e a localização.

Não serve para descobrir tumor ou para diagnosticar um tipo particular.

Aumentos persistentes ou recorrentes depois do tratamento indicam presença ou recidiva da doença.

Aumento:

- Leucemias, linfomas não-Hodgkin, câncer de fígado, testículo, mama, estômago, cólon, pulmão e neuroblastoma.
- Elevação da isoenzima LDH-5: metástases hepáticas.
- Elevação da isoenzima LDH-5 no líquor: indicação precoce de metástases no Sistema Nervoso Central (SNC).

Método:

- Cinético optimizado ultravioleta.

Valor de Referência (Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini):

- SORO: 180 a 450U/l (37ºC).

Antígeno Prostático Específico (PSA)

Glicoproteína com peso molecular de 34Kd.

Produzida tanto por células epiteliais prostáticas normais quanto por anormais.

Excelente para monitoramento da resposta ao tratamento.

Existe no soro sob duas formas:

- *Livre*.
- *Complexado*.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 3.3
Valor de Referência da Fosfatase Alcalina (Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini)

Idade	*Masculino*	*Feminino*
10 a 11 anos	250 a 730U/l (37°C)	250 a 950U/l (37°C)
12 a 13 anos	275 a 875U/l (37°C)	200 a 730U/l (37°C)
14 a 15 anos	170 a 970U/l (37°C)	170 a 460U/l (37°C)
16 a 18 anos	125 a 720U/l (37°C)	75 a 270U/l (37°C)
> 18 anos	50 a 250U/l (37°C)	50 a 250U/l (37°C)

Tabela 3.4
Tipos e Porcentagem de Isoenzimas com Localização no Corpo Humano

Isoenzimas no Adulto/ Indivíduo Idoso	*Porcentagem*	*Localização*
LDH-1	17-27%	Coração, eritrócito, rim
LDH-2	27-37%	Coração, pulmão, sistema reticuloendotelial, eritrócito, rim
LDH-3	18-25%	Pulmão, pâncreas
LDH-4	3-8%	Pâncreas, placenta
LDH-5	0-5%	Músculo esquelético, fígado

Clientes com PSA < 20ng/ml raramente apresentam metástases.

Indivíduo Normal

- 85%-90% do PSA total dosável estão complexados com proteínas inibidoras de proteases, principalmente alfa-1-antiquimiotripsina e, em menor quantidade, com alfa-1-antitripsina.
- 10%-15% restantes estão na forma livre.

O PSA total é igual ao PSA livre mais o PSA complexado.

Cerca de 80% dos pacientes portadores de câncer de próstata apresentam PSA sérico total > 4,0ng/ml e cerca de 15% apresentam níveis normais de PSA.

A relação entre PSA livre e PSA total é *mais baixa* em pacientes com adenocarcinoma prostático do que nos portadores de prostatite ou hiperplasia benigna.

Recomendações atuais para a freqüência de dosagens de PSA total submetidos a prostatectomia:

- Pré-operatório.
- Três semanas após cirurgia.
- A cada três meses no primeiro ano.
- A cada quatro meses no segundo ano.
- A cada seis meses no terceiro ao quinto ano.
- Anual após o quinto ano.
- Acima de 27% = sugestivo de benignidade.
- Abaixo de 18% = sugestivo de malignidade.
- Obs.: PSA total entre 4,0 e 15,0ng/ml e porcentagem PSA livre/PSA total:

A Tabela 3.5 mostra a porcentagem PSA livre e probabilidade de câncer.

Atualmente, com o advento de métodos altamente sensíveis, foi detectado PSA em diversos tecidos de mulheres, como mama, ovários e endométrio, bem como em líquidos biológicos, como líquido amniótico e leite.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 3.5
Porcentagem de PSA Livre/Probabilidade de Câncer

Porcentagem PSA Livre	*Probabilidade de Câncer*
0% a 10%	56%
10% a 15%	28%
15% a 20%	20%
20% a 25%	16%
> 25%	8%

Fonte: Instituto de Patologia Clínica Hermes Pardini, 2002.

Pacientes com PSA total entre 2,5 e 4,0ng/ml devem ter controle clínico rigoroso e biópsia.

PSA Total

Método:

- Imunofluorimetria.

Valor de Referência (Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini):

HOMEM:

Até 2,5ng/ml.

Moderadamente elevado: 2,5-4,0ng/ml.

Elevado: 4,1-10,0ng/ml.

Aumento significativo: 11 a 20ng/ml.

Grande aumento: > 20ng/ml.

MULHER:

Normal = < 0,5ng/ml (acima deste valor, sugestivo de neoplasia de mama).

PSA Livre e Total

Método:

- Imunofluorimetria de dupla marcação.

Valor de Referência (Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini):

PSA livre: até 0,72ng/ml.

PSA total: até 2,5ng/ml.

Gonadotrofina Coriônica Humana (β-HCG)

Glicoproteína composta de duas subunidades (alfa e beta).

A subunidade alfa é formada por 92 aminoácidos, enquanto a subunidade beta é formada por 145 aminoácidos.

Detecta gravidez normal após sete dias da implantação.

É extremamente útil no diagnóstico e acompanhamento do tratamento cirúrgico ou quimioterápico da neoplasia de células germinativas (ovários e testículos).

Aumento:

- Gravidez.
- Coriocarcinoma.
- Mola hidatiforme.
- Neoplasias de células germinativas dos ovários e testículos.

Diminuição:

- Gravidez de risco (risco de aborto).
- Gravidez ectópica.

Método:

- Quimioluminescência (sangue e líquor).
- Imunoensaio cromatográfico (urina).

Valor de Referência (Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini):

SANGUE:

Negativo = 0 a 5mUI/ml.

- MULHER:

Indeterminado = 5-50mUI/ml.

Positivo = acima de 50mUI/ml.

- HOMEM:

0 a 5mUI/mL.

URINA:

Negativo.

Alfafetoproteína (AFP)

Monitora a eficácia do tratamento (cirúrgico ou quimioterápico) e rastreamento de recidivas.

Importante proteína do plasma fetal.

Aumento no soro materno entre a 16ª e a 18ª semana = *spina* bífida.

Aumento:

- Carcinoma hepatocelular (fígado): 70% a 90%.
- Carcinoma embrionário.
- Teratocarcinoma.
- Coriocarcinoma.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Ocorre AUMENTO também em:

- Cirrose.
- Hepatite.

Jejum obrigatório de oito horas.

Método:

- Imunofluorimetria

Valor de Referência (Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini):

SORO:

Adultos e crianças = até 12,1ng/ml.

GESTANTES:

Tabela segundo a semana de gestação.

LÍQUOR/LÍQUIDO ASCÍTICO/LÍQUIDO PLEURAL:

< 1,81ng/ml.

Níveis acima de 500ng/ml são altamente sugestivos de malignidade.

Valores acima de 1.000ng/ml são indicativos de presença de neoplasia.

Antígeno Carcinoembrionário (CEA ou ACE)

Glicoproteína de 200Kd contendo 45% a 55% de carboidratos.

Situações de malignidade e benignidade.

Não deve ser utilizado como teste de triagem.

Controle de tratamento e recidiva do adenocarcinoma colorretal.

É mais útil na monitorização da eficiência da terapêutica do câncer metastático e como um possível marcador do aparecimento de metástases ósseas e pulmonares.

Pode ser detectado em líquidos corporais, além do sangue, e, neste caso, indica a ocorrência de metástase.

Elevado:

- Neoplasias do trato gastrointestinal.
- Neoplasias de pulmão, ovário, mama (doença metastática), útero, estômago, pâncreas, tireóide e neoplasias de cabeça e pescoço.
- Cirrose hepática (45%).
- Doença benigna da mama (15%).
- Doença inflamatória intestinal (15%).
- Enfisema pulmonar (30%).
- Pancreatite.
- Polipose retal (5%).

Cerca de 20% dos pacientes com tumores avançados de mama ou gastrointestinal podem *não* apresentar valores elevados de CEA.

Jejum obrigatório de oito horas.

Método:

- Quimioluminescência.

Valor de Referência (Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini):

NEGATIVO:

Não-fumante < 4ng/ml.

Fumantes < 5ng/ml.

SUSPEITO:

5-10ng/ml.

MAIOR PROBABILIDADE:

> 10ng/ml.

Antígeno do Carcinoma de Células Escamosas (SCC-A)

Subfração praticamente neutra do antígeno tumoral TA-4 purificado a partir de tecido carcinomatoso de células escamosas do cérvix uterino.

Glicoproteína de superfície celular com peso molecular de 42 a 48Kd.

Monitorização do tratamento e das recidivas.

Carcinomas de células escamosas do colo uterino, pulmão, pele, cabeça e pescoço.

Não aumenta em tabagistas.

Elevados também em:

- Doenças inflamatórias pulmonares (11%).
- Distúrbios renais (50%).
- Distúrbios hepáticos (7%).

O valor normal em indivíduos saudáveis é inferior a 25ng/ml.

Embora este marcador possa ser útil no monitoramento destas neoplasias, as baixas especificidade e sensibilidade em estágios precoces limitam seu papel na detecção precoce e diagnóstico destes tumores. Elevados níveis séricos pré-tratamento parecem associados a pobre prognóstico.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Antígeno Mucinóide Associado ao Carcinoma (MCA)

Anticorpo monoclonal b12.

Glicoproteína com peso molecular de 350Kd.

Monitorizar o carcinoma mamário.

Não deve ser usado no diagnóstico de doença locorregional[9].

Especificidade: 87%[7].

Elevação mínima pode ocorrer na vigência de mastopatia benigna. Os níveis de MCA se correlacionam com os níveis de CA 15-3, mas não com os de CEA.

Não deve ser usado no diagnóstico de doença locorregional.

Sensibilidade inferior a do CA 15-3, sendo 60% nos casos de doença metastática.

Eleva-se em 15% das doenças benignas de mama, ocorre aumento também no terceiro trimestre da gravidez, tumores de ovário, colo uterino, endométrio e próstata.

Método:

- Ensaio imunoenzimático.

Valor de Referência:

- Até 11U/ml.

CA 125

Evidências sugerem ser o melhor para câncer de ovário.

Não deve ser utilizado como teste de triagem.

Produzido por tecidos derivados do epitélio celômico, especialmente do câncer de ovário.

Sensibilidade no Câncer de Ovário:

- Estádio I: 50%.
- Estádio II: 90%.
- Estádios III e IV: 92% e 94%[12].

A elevação pode ocorrer de dois a 12 meses antes de qualquer evidência clínica de recorrência.

As concentrações de CA-125 podem ser utilizadas para estabelecer a necessidade de laparotomia diagnóstica de repetição em mulheres submetidas a acompanhamento após terapia para câncer ovariano.

Principais Indicações:

- Diferenciação pré-operatória de massas pélvicas[6].
- Avaliação do sucesso cirúrgico[12].
- Monitoração da terapêutica[11].
- Avaliação prognóstica[12].

Câncer do endométrio:

- Estádios I e II: 22,4%.
- Estádios III e IV: 81,8%[12].

Também pode estar elevado em condição benigna:

- Cirrose.
- Cistos de ovário.
- Endometriose (estádio III: 44,7%; estádio IV: 86,7%[12]).
- Hepatite.
- Pancreatite.

Jejum obrigatório de oito horas.

Método:

- Quimioluminescência.

Valor de Referência (Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini):

NEGATIVO:

< 35U/ml.

ELEVADO:

35-65U/ml.

POSITIVO:

> 65U/ml.

CA 15-3

Glicoproteína de 400Kd produzida pelas células epiteliais glandulares.

Foi o primeiro marcador tumoral de mama disponível.

Não é utilizado para diagnóstico e nem como teste de triagem.

Não pode ser utilizado na monitorização de pacientes que tiveram resposta completa à cirurgia, radioterapia ou quimioterapia do câncer de mama.

Monitoramento da terapia, detecção precoce de recidivas e avaliação da progressão da doença.

Câncer de mama (mais sensível e específico que o CEA). Aumento superior a 25% na concentração do CA 15-3, correlaciona com progressão da doença em 80% a 90% dos casos. Diminuição na concentração do CA 15-3 está associada à regressão em 70% a 80% dos casos.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Segue abaixo porcentagem de CA 15-3 elevado em outras neoplasias:

- Colorretal: 63%.
- Fígado: 28%.
- Metastático de mama: 70%.
- Ovário: 64%.
- Pâncreas: 80%.
- Primário de mama: 20%.
- Pulmão: 70%.

Um terço da população sadia possui CA 15-3 elevado.

O uso de fator de crescimento hematopoiético (G-CSF) durante a quimioterapia pode ocasionar o aumento da CA 15-3 sem que signifique doença metastática (Cancer 91:909, 2001).

Recomenda-se a realização de dosagens seriadas de CA 15-3:

- Pré-tratamento.
- Duas a quatro semanas após tratamento cirúrgico e/ou início da quimioterapia.
- Repetição a cada três e seis meses[9].

Jejum obrigatório de oito horas.

Método:

- Quimioluminescência.

Valor de Referência (Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini):

NEGATIVO:

< que 30U/ml.

ELEVADO:

30-50U/ml.

POSITIVO:

> 50U/ml.

CA 19-9

É uma muciglicoproteína com peso molecular variando de 200 a 1.000Kd.

É liberado da superfície da célula cancerosa e penetra na corrente sangüínea, onde pode ser detectado.

Indicado no auxílio ao estadiamento e monitoração de tratamento em primeira escolha de câncer de pâncreas e trato biliar, e, em segunda escolha, no câncer colorretal.

Em menor freqüência, pode se ELEVAR em:

- Câncer de mama.
- Câncer de pulmão.
- Câncer de cabeça e pescoço.

Não deve ser utilizado como teste de triagem.

Ocorre alteração no valor do CA 19-9 sem ultrapassar 120U/ml nas seguintes patologias:

- Cirrose hepática.
- Doença inflamatória intestinal.
- Doenças auto-imunes.
- Pancreatites agudas ou crônicas.

Cerca de 5% da população é Le (a- b-) incapaz de expressar CA 19-9.

Sensibilidade:

- Pâncreas: 70%-94%.
- Vesícula biliar: 60%-79%.
- Hepatocelular: 30%-50%.
- Gástrico: 40%-60%.
- Colorretal: 30%-40%.

Método:

- Quimioluminescência.

Valor de Referência (Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini):

NEGATIVO:

< que 37U/ml.

ELEVADO:

37-120U/ml.

POSITIVO:

> 120U/ml.

CA 50

Glicoproteína.

Maioria dos carcinomas epiteliais (câncer gastrointestinal e pâncreas).

Sensibilidade semelhante ao CA 19-9, não sendo indicado o uso simultâneo deles.

AUMENTO em Doenças Benignas:

- Doenças hepáticas e das vias biliares.
- Pancreatite.

Oitenta a noventa e sete por cento dos pacientes com câncer pancreático apresentam níveis elevados de CA 50.

Níveis elevados nos estádios mais avançados do câncer colorretal.

CA 72-4 ou TAG-72

Controle de remissão e recidiva de carcinomas do trato gastrointestinal (gástrico, cólon, pâncreas e trato biliar).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Cinqüenta por cento dos pacientes com câncer gástrico apresentam níveis elevados. É mais sensível que o CEA e o CA 19-9 para tal patologia.

Sensibilidade para câncer de cólon (55%), para pâncreas e trato biliar (45%), câncer de ovário (63%, especialmente para o tipo mucinoso).

Elevado em:

- Carcinomas intestinais, pulmonares e ovarianos.
- Doenças gastrintestinais benignas (7%).
- Indivíduos sadios (3,5%).

Não deve ser utilizado como teste de triagem.

Jejum obrigatório de oito horas.

Método:

- Radioimunoensaio.

Valor de Referência:

< 6U/ml.

CA 27-29

Não pode ser utilizado na monitorização de pacientes que tiveram resposta completa à cirurgia, radioterapia ou quimioterapia do câncer de mama.

Vantagem:

- Detecção precoce de recorrência de câncer de mama (melhor que o CA 15-3).

Segmento de clientes já diagnosticados com câncer de mama.

Características para detecção de recorrência:

- Sensibilidade: 58%.
- Especificidade: 98%.

DUPAN-2

Útil no câncer de pâncreas (elevado > 400 U/ml) em 66% a 72% dos casos.

Combinação com CA 19-9 aumenta a positividade de um ou ambos marcadores para 95%.

AUMENTO em outros tumores:

- Câncer do trato gastrintestinal.
- Doenças benignas (especialmente do sistema hepatobiliar).

B2-Microglobulina (B2-MG)

Polipeptídeo de baixo peso molecular (11,8Kd).

Presente em todas as células nucleadas.

Descoberto há 20 anos.

Mieloma múltiplo, linfoma e tumores sólidos.

Pacientes com B2-MG < 2 microgramas/ml têm doença de baixo risco.

Pacientes com B2-MG > 6 microgramas/ml têm alto risco e pequena sobrevida.

Método:

- Imunofluorimetria.

Valor de Referência (Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini)

SORO:

Até 60 anos = < 2µg/ml.

Acima de 60 anos = < 2,6µg/ml.

URINA:

30 a 330µg/24h.

Até 275µg/l (urina isolada).

Imunoglobulinas

Mieloma múltiplo.

Noventa e nove por cento dos portadores de mieloma múltiplo terão um componente M.

Indivíduos com IgM baixa ou ausente têm incidência maior de linfomas.

Método:

- Nefelometria.

Valor de Referência (Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini):

ADULTO:

IgM = 45 a 250mg/dl (SORO).

C-erb B-2 ou HEP2/NEU

Identificada em 1981.

Oncogene com Peso Molecular de 185 Kd.

Gene ERBB2 (HER-2/NEU) associado com a proteína tirosina-quinase.

Tanto a amplificação quanto a superexpressão de ERBB2 estão associadas com progressão ruim, com sobrevida curta e recidiva em muitos carcinomas[10]

Tecidos relacionados: mama, ovários e estômago.

É alvo de anticorpos monoclonais.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Recorrência precoce e curta sobrevida em pacientes com câncer de mama, ovário e estômago.

Método:

- Imuno-histoquímica.

TDT (Transferase Deoxynucleotidil Terminal)

Enzima associada com a leucemia linfocítica aguda (LLA), identificada em 1973 por McCoffrey *et al*.[25] DNA nucleotidiltransferase, uma polimerase do DNA, que catalisa o alongamento do DNA sem "instrução" de um *primer*. Marcador intracelular específico para os linfócitos imaturos e usado em classificação e monitorização subseqüente das leucemias humanas. Aprovada nos EUA para uso nas leucemias[23].

CYFRA 21-1

Fragmento da citoqueratina 19 encontrado no soro.

É um fator de prognóstico ruim no carcinoma de células escamosas do pulmão[18].

Tem alta sensibilidade para carcinoma de células escamosas (entre 38% e 79% de acordo com o estádio). Na população geral, o nível de CYFRA 21-1 geralmente é inferior a 3,3ng/ml. Aumenta inespecificamente em algumas patologias benignas pulmonares, gastrointestinais, ginecológicas, urológicas e de mama. Encontra-se elevado em carcinoma pulmonar de pequenas células, câncer de bexiga, de cérvice, de cabeça e pescoço.

Antígeno Polipeptídico Tecidual (TPA)

Mistura de citoqueratinas epitélio-associadas de baixo peso molecular[20].

Medida da proliferação celular por ser um antígeno mais abundante em células em processo de mitose.

Sensível e inespecífico para diferenciação entre doença progressiva e doença em remissão completa.

Monitoramento de carcinomas de mama, cólon, ovário, bexiga e pulmão.

Detecção de recidiva e na diferenciação entre colangiocarcinoma (positivo) e carcinoma hepatocelular (negativo).

Calcitonina

Secretado pelas células C parafoliculares na tireóide. Sua secreção é estimulada pelo cálcio.

Sua maior utilidade é para o seguimento dos pacientes com carcinoma medular da tireóide.

Principal Ação:

Inibição da reabsorção óssea pela regulação do número e da atividade de osteoblastos.

Hormônio da tireóide cuja função fisiológica é de antagonizar o hormônio paratireoidiano.

Hormônio peptídico circulante que pode se tornar elevado em pacientes com uma taxa elevada de reposição óssea associada a metástases esqueléticas.

Elevada em:

- Carcinomas broncogênicos.
- Carcinomas medulares da tireóide.

Elevada também em:

- Anemia perniciosa.
- Insuficiência renal crônica.
- Cirrose alcoólica.
- Síndrome carcinóide.
- Como efeito da gravidez.
- Tireoidites.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.

Diminuição:

- Agenesia tireoidiana.

Método:

- Radioimunoensaio, após extração.

Valor de Referência (Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini):

HOMENS:

até 19pg/ml.

MULHERES

até 14pg/ml.

Cromogranina-A

Elevada em:

- Feocromocitoma.
- Carcinoma pulmonar de células pequenas.

Presente em vários tecidos neuroendócrinos.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Marcador sob Investigação

Catepsina-D

Protease lisossomal.

Produzida por alguns tipos de câncer de mama.

Células de câncer de mama que contêm catepsina D são mais suscetíveis de disseminar metástases em relação às que não contêm a proteína.

Estudos preliminares indicam que há uma correlação entre o nível de catepsina D e a diminuição da sobrevida total e do período de remissão[23].

BIBLIOGRAFIA

1. Adolpho L, Lorenz R. Diagnóstico enzimático das doenças do coração, fígado e pâncreas. São Paulo: Atheneu, p. 19, 1981.
2. American College of Physicians. Screening for prostate cancer. An Intern Med 126: 480-84, 1998.
3. Anderson A, Rylander E, Larsson B, Strnd A, Silfversvard C, Wilander E. The role of human papillomavirus in cervical carcinogenesis. Eur J Cancer 37: 246-250, 2001.
4. Aziz DC. Use and interpretation of tests in Oncology. 2nd ed. Santa Monica: Specialty Laboratories, 1994.
5. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, Ayla A, Bahadkamkar VA, Fritsche HA. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2,5 and 4,0 ng/mL: relation to biopsy strategy. J Urol 165: 757-60, 2001.
6. Barbareschi M et al. P53 and c-erbB-2 protein expression in breast carcinoma. Am J Clin Pathol 98: 408-418, 1992.
7. Catalona WJ, Smith DS et al. Evaluation of percentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA 279: 1214-20, 1995.
8. De Vita VT, Jr. H, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: principles and practice of oncology. 4th ed. Vol 1 and 2. Lippincott, 1993.
9. Einhorn N et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 level in patients with primary epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 67: 414-416, 1986.
10. Eskelinen M, Tikanoja S, Collan Y. A new tumor marker MCA in breast cancer diagnosis. Anticancer Res 8: 665-668, 1988.
11. Freund DA, Dittus RS. Principles of pharmacoeconomic analysis of drug therapy. Pharmacolconomics 1(1): 20-32, 1992.
12. Guedes Neto EP, Monteggia P, Fuhrmeister F, Basso A, Siqueira D P. Avanços médicos: marcadores tumorais versus câncer de mama. Rev Bras Cancerol 41(1): 39-42, 1995.
13. Henry JB. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 19ª ed. São Paulo: Manole, 1064-1080, 1999.
14. Hogberg T, Kagedal B. Long term follow-up of ovarian cancer with monthly determinations of serum CA 125. Gynecol Oncol 46(2): 191-198, 1992.
15. Instituto de Patologia Clínica H. Pardini: Manual de Exames, 2002.
16. Jacobs I, Bast Jr. RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. Hum Reprod 4(1): 1-12, 1989.
17. Kreutz FT, Suresh MR. Novel Bispecific Immunoprobe for Rapid and Sensitive Detection of PSA. Clinical Chemistry 43(3): 649-656, 1997.
18. Labrie F, Dupont A, Candas B et al. Decrease of prostate cancer death by screening: First data from the Quebec prospective and randomized study. The Prostate 2: 83-91, 1999.
19. Lundin J, Roberts PJ, Kusela P, Haglund C. The prognostic value of preopertive serum levels of CA 19-9 and CEA in pacients with pancreatic cancer. Br J Cancer 69: 515-519, 1994.
20. Pagana KD, Pagana TJ. Manual de testes diagnósticos e laboratoriais. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000.
21. Pinotti JL. Detecção e controle do câncer mamário. In: Compêndio de Mastologia. São Paulo: Manole, 282-296, 1991.
22. Pradal M, Menezes AM, DiDio R, Barbério JC. Marcadores tumorais — Breve Revisão. Parte I. Rev. Soc. Brasil Cancerol. 4:23-29, 1988.
23. Pradal M, Menezes AM, DiDio R, Barbério JC. Marcadores tumorais — Breve Revisão. Parte II. Rev Soc Brasil Cancerol. 5:20-29, 1999.
24. Pujol JL, Grenier J, Daures JP et al. Serum fragment of cytokeratin subunt 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a market of lung cancer. Cancer Res 53: 61, 1993.
25. Robles SC, White F, Peruga A. Trends in cervical mortality in the Americas. Boll Panam Health Organ 30: 290-301, 1996.
26. Souen J. Lesões precoces no câncer de mama. Diagnóstico e conduta. Rev Soc Bras Cancerol 7: 24-27, 1999.
27. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. "Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays". Clin Chem (United States) 42(1): 64-173, Jan 1996.
28. Takei Y, Minato K, Mori M. Cyfra 21-1: an indicator of survival and therapeutic effect in lung cancer. Oncology. 54(1):43-47, 1997.
29. Van Poppel H, Billen J, Goethys H, Elgamal AA, Gerits M, Mortelmans L, Blanckaert N, Baert L. "Serum tissue polypeptide antigen (TPA) as tumor marker for bladder cancer". Anticancer Res (Greece) 16(4B): 2205-2207, Jul-Aug 1996.
30. Villa LL. Human papillomavirus and cervical cancer. Advances in Cervical Cancer Research 322-341, 1997.
31. Weber K, Osbor M, Moll R. Tissue polypeptide antigen (TPA) is related to the non-epidermal keratins 8, 18, and 19 typical of simple and non-squamous epithelia: re-evaluation of a human tumor marker. EMBO J 3: 2702, 1984.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Capítulo 4

Implantação de uma Central de Quimioterapia

Introdução

Este capítulo foi criado com a intenção de ajudar o profissional farmacêutico que está iniciando na área de Oncologia, bem como outros profissionais que já atuam no mercado de trabalho há mais tempo.

Aconselho sempre a procurar primeiro o serviço de Vigilância Sanitária para reunir as informações pertinentes à implantação de uma central de quimioterapia em um hospital ou clínica.

O treinamento da equipe multidisciplinar é fundamental, evitando com isso acidentes e fornecendo um ambiente de qualidade a todos os envolvidos.

Conforme a Resolução 288/96, é atribuição privativa do farmacêutico a manipulação de drogas antineoplásicas nos estabelecimentos de saúde.

Estrutura Física de uma Central de Quimioterapia

Segue em conformidade a Resolução RDC nº 50 de 21/02/2002 sobre a elaboração de projetos físicos. Para a execução de qualquer obra nova, de reforma ou de ampliação de Estabelecimentos Assistenciais de Saúde (EAS) é exigida a avaliação do projeto físico em questão pela Vigilância Sanitária local (estadual ou municipal), que licenciará a sua execução.

Abaixo estão os componentes de uma central de quimioterapia:

Recepção e Sala de Espera

- 16m² de área.
- Bebedouro.
- Arquivos.
- Cadeiras confortáveis.
- Computador e impressora.
- Escrivaninha.
- Impressos.
- Profissionais capacitados.
- Revistas e música ambiente suave.
- Telefone e central de PABX.

Consultório Médico

- Mínimo de 7,5m² de área.
- Almotolia com álcool 70%.
- Balança com régua antropométrica.
- Boa circulação de ar e fácil acesso para o paciente.
- Cabide.
- Cadeiras confortáveis.
- Cesto de lixo com tampa e pedal.
- Computador com impressora.
- Escada com dois degraus.
- Esfigmomanômetro.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

- Estetoscópio.
- Martelo para teste neurológico.
- Mesa com cadeira para o médico.
- Mesa inox com material completo para exame clínico.
- Negatoscópio.
- Oftalmoscópio.
- Pia para lavagem das mãos com reservatório contendo gluconato de clorexidina 2%.
- Suporte com coletor de materiais perfurocortantes (Descartex® 7L ou 13L)
- Termômetro.

Posto de Enfermagem

- 6m² de área.
- Almotolias com álcool 70%.
- Bandejas inox.
- Boa circulação de ar e iluminação.
- Cesto de lixo com tampa e pedal.
- Comadres e papagaios.
- Esfigmomanômetro.
- Estetoscópio.
- *Kits* para punção de cateteres semi e totalmente implantados.
- Material para cateterismo vesical.
- Mesa com computador e impressora.
- Pia para lavagem das mãos com reservatório contendo gluconato de clorexidina 2%.
- Suporte com coletor de materiais perfurocortantes (Descartex® 7L ou 13L).
- Termômetro.
- Registro geral de ocorrências e intercorrências na enfermagem.

Depósito para Material Sujo

- Recipientes próprios para o lixo de materiais perfurocortantes (Descartex® 7L ou 13L) e tóxicos.
- Roupas sujas.
- Suporte com coletor de materiais perfurocortantes (Descartex® 7L ou 13L).

Sala de Administração de Antineoplásicos

- A área é variável conforme o número de pacientes.
- Biombos ou cortinas separando as cadeiras reclináveis com braço.
- Bombas de infusão (Fig. 4.1).
- Cestos de lixo com tampa e pedal.
- Dividir em:
  - — Curta duração (até uma hora): poltronas – dimensão mínima de 5m² por poltrona.
  - — Longa duração (maior que seis horas): leitos – dimensão mínima de 7m² por leito.
- Criação de uma sala de administração de quimioterápicos para crianças.
- Entradas e saídas que facilitem a remoção do paciente.
- Fácil acesso.
- Pia para lavagem das mãos com reservatório contendo gluconato de clorexidina 2%.
- Suporte com coletor de materiais perfurocortantes (Descartex® 7L ou 13L).
- Suporte para soro, fixo ou móvel.
- Travesseiros, lençóis, cobertores.
- Almotolias contendo álcool 70%.



Fig. 4.1 — *Bomba de infusão.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Sala de Emergência

- Área de 12m² por leito (dois leitos no mínimo).
- Almotolias contendo álcool 70%
- Aparelho de ECG (eletrocardiograma).
- Bombas de infusão (Fig. 4.1).
- Cardioversor.
- Carrinho de emergência móvel equipado com medicações de urgência.
- Cestos de lixo com tampa e pedal.
- Fácil locomoção do paciente até a ambulância.
- Fonte de oxigênio/vácuo/ar comprimido.
- Cama móvel.
- Monitor cardíaco.
- Oxigênio.
- Pia para lavagem das mãos com reservatório contendo gluconato de clorexidina 2%.
- Suporte com coletor de materiais perfurocortantes (Descartex® 7L ou 13L).
- Um torpedo de oxigênio para transporte de pacientes em casos emergenciais.

Sanitários

- Área mínima de 4m² (Ministério da Saúde).
- Cestos de lixo com tampa e pedal.
- Masculino e feminino.
- Pia para lavagem das mãos com reservatório contendo gluconato de clorexidina 2%.
- Sanitário exclusivo para funcionários.

Sala de Lavagem, Preparo e Esterilização de Material

- Área de 6m² para clínicas.
- Almotolias contendo álcool 70%
- Autoclave.
- Cesto de lixo com tampa e pedal.
- Estufa.
- Mesa inox.
- Pia para lavagem das mãos com reservatório contendo gluconato de clorexidina 2%.
- Suporte com coletor de materiais perfurocortantes (Descartex® 7L ou 13L).

Copa

- Armário.
- Mesa com cadeiras.
- Cesto de lixo.
- Filtro de água.
- Geladeira exclusiva para uso dos funcionários. *Não* guardar medicamentos.
- Deve ser longe da central de preparo de antineoplásicos.
- Pia inox para lavagem das mãos com reservatório contendo detergente.
- Uso dos funcionários.

Farmácia

- 8m² de área para dispensação (farmácia satélite).
- Área para recepção e inspeção: 10% da área para armazenagem.
- Almotolias contendo álcool 70%.
- Mesa com computador e impressora.
- Cestos de lixo com tampa e pedal.
- Mesa comprida para elaboração de relatórios e escritas de modo geral.
- Cadeira.
- Geladeira para guardar medicamentos termolábeis (usar termômetro máximo/mínimo).
- Guardar os antineoplásicos termolábeis em geladeira própria. Os outros medicamentos devem ser guardados em outra geladeira. Deixar escrito em um papel fixado na porta de cada geladeira a relação de medicamentos.
- Se tiver preparo de nutrição parenteral deve possuir uma área de 5m² (por Cabina de Segurança Biológica — CSB) com antecâmara própria para tal finalidade.
- Caso possua um centro de informação sobre medicamentos deve ter uma área de 6m².

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

- Pia para lavagem das mãos com reservatório contendo gluconato de clorexidina 2%.
- Possuir uma área destinada ao estoque para armazenamento de antineoplásicos e de medicamentos adjuvantes, bem como materiais de suporte (soros, equipos, luvas cirúrgicas, aventais, etc.). Antineoplásicos devem ser armazenados separadamente dos outros medicamentos e as prateleiras devem possuir barreira frontal para proteção contra quedas.
- Possuir os seguintes registros: Registro Geral de Derramamento de Antineoplásicos; Registro Geral de Ocorrências e Intercorrências na Farmácia; Normas e Rotinas da Farmácia e Estoque; Extravasamento de Antineoplásicos; Normatização da Central de Preparo de Antineoplásicos; Padronização de Medicamentos e Materiais; e Registro Geral de Preparo de Antineoplásicos (termo de abertura, onde constará: data do preparo, nome completo, número do prontuário do paciente e localização, número seqüencial de preparo, diagnóstico, protocolo de referência, quantidade preparada, concentrações do produto).
- Controle de temperatura através de termômetro máximo/mínimo, na parte da manhã e tarde, nos seguintes locais: geladeiras (2-8^{0}C), farmácia (temperatura ambiente) e estoque

Área de Estoque

- A área depende do volume de medicamentos e materiais a serem guardados no estoque.
- Armários ou cestas de plástico resistentes.
- Armazenamento dos medicamentos e materiais usados no preparo de antineoplásicos.
- Boa circulação de ar e iluminação.
- Cestos de lixos com tampa e pedal.
- Controlar validade e armazenamento.
- Estoque deve ser controlado por um profissional competente, sendo cargo do(a) farmacêutico (a).
- Evitar acúmulo de caixas de papelão.
- Geladeira com marcação diária (manhã e tarde) da temperatura (termômetro máximo/mínimo.
- Controlar temperatura ambiente através do termômetro máximo/mínimo.

Central de Preparo de Antineoplásicos

Características Operacionais

Há necessidade de três áreas dentro de uma central de preparo de antineoplásicos. Seriam elas:

- Sala de higienização/paramentação com 5m^2.
- Antecâmara com 4m^2.
- Câmara de Preparo de Antineoplásicos contendo Cabina de Segurança Biológica (CSB) Vertical Classe II B2 (100% de exaustão)[1,7] com, no mínimo, 5m^2 por Cabina de Segurança Biológica (CSB). Para se ter um bom espaço físico/sugiro 8m^2 (conforme demanda de cada serviço).

O total da área da Central de Preparo de Antineoplásicos seria em torno de 14m^2.

Com a intenção de melhor a qualidade do serviço, bem como a melhor proteção ao farmacêutico, seguem abaixo as principais características operacionais de cada área.

Sala de Higienização/Paramentação

É o local destinado à lavagem e anti-sepsia das mãos e dos medicamentos, e paramentação do manipulador. O acesso é restrito a ele.

A sala é composta por:

- Pia padrão de material liso, lavável, impermeável e resistente à desinfecção com torneira acionada por sensor, sem o uso das mãos e ralo provido de sifão.
- Dispensador contendo sabão neutro para lavagem das mãos.
- Almotolia contendo álcool 70% e recipiente contendo gaze (7,5cm x 7,5cm) para a limpeza dos frascos de soro e medicamentos.
- Lixeira de pedal para eliminar as roupas descartáveis utilizadas pelo manipulador.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

- Secadora automática para as mãos.
- Reservatório de aço inoxidável, liso, lavável, impermeável e resistente à desinfecção para armazenar os E.P.I.'s, fixados na parede por hastes de aço inoxidável suspensos do piso (Fig. 4.2).



Fig. 4.2 — *Reservatório de aço inoxidável para armazenar os E.P.I.'s, fixados na parede por hastes de aço inoxidável suspensos do piso.*

Antecâmara

É o local destinado ao armazenamento dos medicamentos previamente higienizados a serem utilizados no preparo diário. Esta situa-se entre a sala de higienizaçâo/paramentação e a sala de preparo. O acesso é restrito ao manipulador devidamente paramentado.

A sala é composta por:

- Refrigerador com termômetro de máxima e mínima temperatura, exclusivo para armazenagem de medicamentos termolábeis.
- Lavabo de material liso, lavável, impermeável e resistente à desinfecção, com torneira do tipo bica móvel.
- Mesa de aço inoxidável, lisa, lavável, impermeável e resistente à desinfecção.
- Dispensador contendo sabão neutro para lavagem das mãos.

Câmara de Preparo de Antineoplásicos

É o local destinado ao preparo dos antineoplásicos. O acesso é restrito ao manipulador devidamente paramentado (farmacêutico).

A sala é composta por:

- Cabina de Segurança Biológica (CSB) Vertical Classe II B2 (Fig. 4.3) om velocidade de escoamento do ar de 29 a 32,5 metros or minutos, e nível de ruído abaixo de 80 decibéis (Db). A exaustão é feita por filtro HEPA com 100% de exaustão e zero de recirculação. O ar é filtrado. A iluminação da área de trabalho é feita por lâmpadas fluorescentes.
- Este local deve ter pressão positiva com relação à Cabina de Segurança Biológica (CSB) e negativa com relação às áreas adjacentes (Cerezo, 1992).
- Mesa de aço inoxidável, lisa, lavável, impermeável e resistente à desinfecção. Almotolia contendo álcool 70%.)

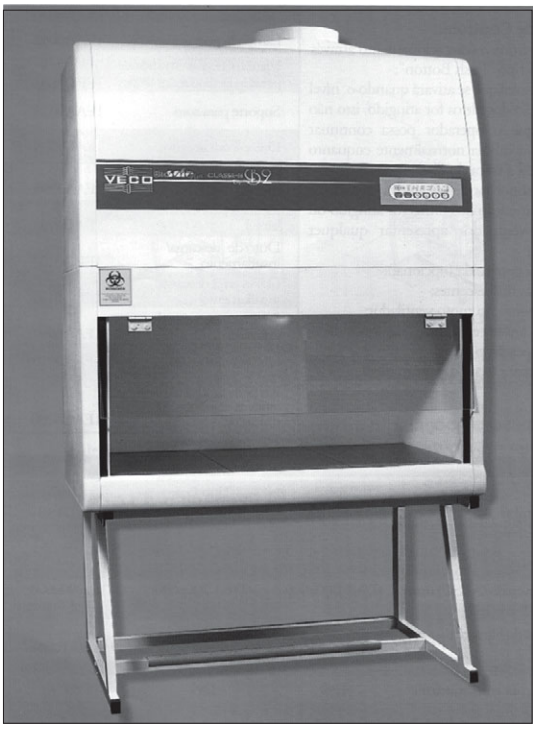


Fig. 4.3 – *Cabina de Segurança Biológica (C5B) Vertical Classe II B2.* Fonte: Veco.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

- Descartex® II (7 litros) no interior da Cabina de Segurança Biológica (CSB) par a descarte de material tóxico e perfurocortantes. Aconselho a utilização deste tipo de) Descartex® por fornecer uma melhor proteção, tanto ao manipulador quanto aos profissionais que coletam os resíduos. Tem que ficar no interior da Cabina de Segurança Biológica (CSB).
- Aparelho telefônico para comunicação com o exterior.
- Cadeira giratória.
- Calculadora.
- Cestos de lixo com tampa e pedal.
- Seladora de plástico.
- Janela com sistema corrediço (*pass-through*) para saída das bandejas mcx seladas com os antineoplásicos já manipulados e rotulados para a equipe de enfermagem dministrar no paciente.
- A movimentação excessiva das mãos, o excesso de materiais ou objetos de grandes volumes distribuídos na Cabina de Segurança Biológica (CSB) dificulta a circulação do ar e gera um ambiente de ventilação instável, que prejudicará a eficácia da Cabina de Segurança Biológica (Zimmerman *et al.*, 1981). Deve-se colocar apenas os materiais necessários para o preparo de poucos antineopíásicos (Figs. 4.4 e 4.5).
- Manipular com atenção e rotular de forma a identificar o nome do medicamento).
- Neste local deve ser proibido beber, comer, fumar ou usar cosméticos (pó facial, pintura para os olhos, esmaltes, rouge), que servem de fornte de infecção, segundo Queiroz (1985), Valle (1985) e Dunne (1989).



Figs. 4.4 e 4.5 — *Organização dentro da cabina de Segurança Biológica (CSB) Vertical Classe II B2.*

Manutenção da Central de Preparo de Antineoplásicos

Deve ser realizada, trimestralmente (ou ser realizada quadrimestralmente, semestralmente ou anualmente). A NSF-49 (norma que regulamenta projeto, construção e certificação das cabinas de segurança biológica vertical classe li B2) determina que esta certificação seja realizada no mínimo uma vez ao ano.

A manutenção preventiva e corretiva deve ser *obrigatória* em todos estes serviços e a Vigilância Sanitária deve cobrar o relatório da manutenção. Com a realização da manutenção, evita-se a exposição do manipulador aos aerossóis formados na manipulação dos antineoplásicos, bem como a contaminação ambiental e dos pacientes. Deve-se trocar os pré-filtros e filtros absolutos com certa regularidade, conforme orientação da empresa contratada para a manutenção. O tempo de duração dos filtros HEPA é de, aproximadamente, três anos, dependendo dos cuidados utilizados na técnica de manipulação dos produtos (Bryan & Marback, 1984). Anotar as datas das trocas que deverão ser guardadas para a fiscalização da vigilância sanitária.

O que se deve fazer em casos de vazamento dos filtros HEPA seria a troca, o mais rápido possível, destes filtros. A falta de conhe-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

cimento dos donos e diretores de estabelecimentos de saúde e clínicas impede uma manutenção preventiva e corretiva da cabina e expõe todos os profissionais e pacientes a uma contaminação grave.

Acredito que se houvesse uma fiscalização mais intensa por parte da Vigilância Sanitária) tal "crime" seria evitado, porque quem não obedecesse aos critérios de manutenção seriam descredenciados do Sistema Único de Saúde (SUS) e dos convênios. Os auditores dos convênios deveriam solicitar, também, relatórios das manutenções realizadas. Penso que tal medida é uma forma de cobrar uma posição mais correta e sensata por parte dos estabelecimentos de saúde e clínicas, porque muitos não realizam as manutenções devidas e muito menos a realização das trocas dos filtros e pré-filtros.

Devem ser realizados os seguintes serviços:

- Medição da contagem de partículas em suspensão, para classificação do ambiente;
- Medição da umidade relativa do ar e da temperatura ambiente;
- Medição e ajuste da velocidade do fluxo de ar;
- Medição do índice de saturação dos filtros absolutos;
- Medição da corrente(s) elétrica(s) do(s) motor(es);
- Revisão do(s) selo(s) de vedação;
- Revisão do(s) sistema(s) eletromecânico(s);
- Revisão do(s) manômetro(s);
- Revisão e reaperto das conexões no painel elétrico;
- Revisão e limpeza na parte interna do equipamento;
- Troca dos pré-filtros e filtros absolutos;
- Teste de PAO de acordo com as normas;
- Teste de nível de ruído;
- Teste de nível de luminosidade;
- Certificado de Calibração dos Instrumentos utilizados;

A firma contratada deve emitir um relatório final com os resultados e sugestões. Orienta sobre troca ou não dos filtros e pré-filtros. Segue as padronizações da ISO 14.644-1.

Empresas que fornecem manutenção e compra de Cabina de Segurança Biológica (CSB) Vertical Classe II B2:

CCL — Riotech Comércio e Serviços Ltda.

Fone: (21)2576-9355 e Fax: (21)2576-7556.

Home Page: www.cclonline.com.br

E-mail: cclrio@cclonline.com.br

VECO de Brasil Ind. e Com. de Equipamentos Ltda.

Fone: (19)3787-3708 e Fax: (19)3289-4200.

Home Page: www.veco.com.br

E-mail: veco@veco.com.br

Bibliografia

1. ASHP – American Society of Hospital Pharmacists. Technical assistance bulletin on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. Am J Hosp Pharm 50: 2386 – 2398, 1993.
2. Ayoub AC, Eira Frias MA da, Barros MA de, Kobayashi RM. Bases de enfermagem em quimioterapia. São Paulo: Lemar, 544 p., 2000.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 50 de 21/02/2002. Diário Oficial da União.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Anexo I da Portaria nº 1.884/GM: Normas para projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Brasília, Ministério da Saúde, 1996.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 113 de 31 de março de 1999.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 255 de 31 de março de 1999.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.535 de 2 de setembro de 1998.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Promoção e Assistência a Saúde. Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar. Guia Básico de Farmácia Hospitalar, 175 p., 1994.
9. Bryan D, Marback RC. Laminar airflow equipment certification: what the pharmacist needs to know. Am J Hosp Pharm 41 (7): 1343 – 1349, 1984.
10. Cerezo A. A Farmácia Hospitalar e o futuro. Rev O.F.I.L. 9:61-69, 1999.
11. Cerezo A. Manipulação de citostáticos. In: Manual de citostáticos. Lisboa: Sociedade Farmacêutica Luzitana 1992, 63 p.
12. Conselho Federal de Farmácia. A organização jurídica da profissão farmacêutica. Brasília: CFF, 738 p., 1996.
13. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 288/96. Brasília, DF, 1996.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

14. Dunne FC et al. Safe handling of antineoplasic agents. American Journal Cancer Care, vol. 12, 120 – 127, 1989.
15. Fonseca SM et al. Manual de quimioterapia antineoplásica. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Ed, 65 - 70, 2000.
16. Fundação Oncocentro de São Paulo. Manual de enfermagem oncológica. São Paulo: FOSP, 190 p, 1996.
17. OSHA — Occupational Safety And Health Administration. Practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. Am J Hosp Pharm 43: 1193-1204, 1986.
18. Pôrto BS, Santos CO, Defelippe C, Brixi CH, Silva DMM, Silva EA et al. Termo de referência para implantação ou reestruturação de farmácias de hospitais universitários. Rio de Janeiro: UFRJ, 75 p., 1985.
19. Queiroz VVF de. Enfermagem em oncologia. In: Congresso Brasileiro de Enfermagem. 37, 1985, Olinda.
20. Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar - SBRAFH. Padrões mínimos para farmácia hospitalar. Belo Horizonte: SBRAFH, 1-7, 1997.
21. Zimmerman PF et al. Recommendations for the safe handling of injectable antineoplastic drug products. Am J Hosp Pharm 38: 1693-1695, 1981.
22. Site da ANVISA: www.anvisa.gov.br.
23. Site da Neoclínica S/C Ltda.: www.neoclinica.com.br.
24. Valle JC. Como manipular agentes antineoplásicos com segurança. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 15 p. 1985.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Capítulo 5

Atuação da Equipe Multidisciplinar na Central de Quimioterapia

Introdução

Hoje, com o advento da globalização e do trabalho em equipe, o individualismo não tem mais espaço. O conceito de equipe multidisciplinar está sendo empregado objetivando-se uma melhor integração e, assim, uma melhor qualidade de vida ao paciente oncológico.

Uma central de quimioterapia deve contar com os seguintes profissionais:

1. Recepcionista/escriturário(a).
2. Técnico(a) de informática.
3. Médico(a) oncologista.
4. Hematologista.
5. Cirurgião oncológico (hospital).
6. Enfermeiro(a).
7. Auxiliar e técnico(a) de enfermagem.
8. Farmacêutico(a).
9. Técnico(a) de farmácia.
10. Psicólogo(a).
11. Nutricionista.
12. Assistente social.
13. Fisioterapeuta.
14. Auxiliar de serviços gerais.

Recepcionista/Escriturário(a)

- Recebe e encaminha o paciente para o tratamento.
- Executa serviços burocráticos, como preencher formulários, fazer cobrança (SUS e convênios), solicitar materiais.
- Agenda consultas.

Técnico(a) de Informática

Com a informatização dos convênios e dos centros hospitalares, este profissional começou a aparecer e a ter funções próprias.

- Ajuda o(a) recepcionista nos serviços burocráticos.
- É responsável pela manutenção dos computadores.
- Instala *softwares* importantes num hospital e na central de quimioterapia.
- Através do LINUX®, pode implantar programas para facilitar a troca de informações e o melhor gerenciamento dos computadores.

Médico(a) Oncologista

A presença de um(a) médico(a) com habilitação em Oncologia Clínica (reconhecida pelo MEC e/ou pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica — SBOC) é obrigatória, por lei, durante o funcionamento da central de quimioterapia.

- Avalia o paciente.
- Prescreve os medicamentos para o tratamento quimioterápico.
- Determina consultas.
- Faz acompanhamento clínico e de evolução.
- Presta atendimento a eventuais intercorrências durante a administração de antineoplásicos.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

- Elabora protocolos.
- No caso de atender crianças e adolescentes deverá ter um médico com especialidade em Oncologia Pediátrica (título de especialista pela Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica — SOBOPE).

Hematologista

- Serviço que atende pacientes com doenças hemolinfopoiéticas deve ter um responsável com especialidade em hematologia.

Cirurgião Oncológico

- Deve possuir especialidade em cirurgia oncológica.

Enfermeiro(a)[1]

De acordo com a Resolução do COFEN 210/98, da Portaria 170/SAS (Ministério da Saúde) e da Resolução do COFEN 257/2001, fica estabelecida a atuação do(a) Enfermeiro(a) numa central de quimioterapia para:

- Planejar, organizar, supervisionar, executar e avaliar todas as atividades de enfermagem em pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico antineoplásico.
- Participar de protocolos terapêuticos de enfermagem na prevenção, tratamento e minimização dos efeitos colaterais em pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico antineoplásico.
- Assistir de maneira integral aos pacientes e suas famílias, tendo como base o Código de Ética Profissional e a legislação vigente.
- Ministrar quimioterápicos antineoplásicos conforme farmacocinética da droga e protocolo terapêutico.
- Promover e difundir medidas de prevenção de riscos e agravos através da educação dos pacientes e familiares, objetivando melhorar a qualidade de vida do paciente.
- Participar de programas de garantia de qualidade em serviços de quimioterapia de forma setorizada e global.
- Proporcionar condições de aprimoramento dos profissionais de enfermagem atuantes na área através de cursos e estágios em instituições afins.
- Participar da definição da política de recursos humanos, da aquisição de material e da disposição da área física, necessários à assistência integral aos pacientes.
- Cumprir e fazer cumprir as normas, regulamentos e legislações pertinentes às áreas de atuação.
- Estabelecer relações técnico-científicas com as unidades afins, desenvolvendo estudos investigacionais e de pesquisa.
- Promover e participar da integração da equipe multiprofissional, procurando garantir uma assistência integral ao paciente e sua família.
- Registrar informações e dados estatísticos pertinentes à assistência de enfermagem, ressaltando indicadores de desempenho e qualidade, interpretando e otimizando a utilização dos mesmos.
- Formular e interpretar manuais técnicos operacionais para a equipe de enfermagem nos diversos setores de atuação.
- Formular e implementar manuais educativos aos pacientes e familiares, adequando-os à sua realidade social.
- Manter a atualização técnica e científica da biossegurança individual, coletiva e ambiental, que permita a atuação profissional com eficácia, em situações de rotina e emergenciais, visando interromper e/ou evitar acidentes e ocorrências que possam causar dano físico ou ambiental.
- Manusear e fazer a manutenção de cateteres semi e totalmente implantados, assim como a orientação ao paciente quanto aos cuidados.
- Manusear bombas de infusão contínua portáteis para administração de quimioterapia em domicílio e orientação ao paciente e sua família.
- Orientação/acompanhamento/checagem de técnica de punção venosa dos auxiliares e técnicos(as) de enfermagem em treinamento e sempre que necessário.
- Prever, prover e controlar materiais e equipamentos utilizados no setor, assim como a sua manutenção.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

- Participar de reuniões com as equipes médicas e departamentos ligados ao setor.
- Conhecer cuidados técnicos de manipulação e descarte das drogas e aspectos relacionados à segurança ambiental, profissional e ao paciente.
- Conhecer protocolos quimioterápicos e esquemas terapêuticos.
- Conhecer principais vias de administração e respectivos cuidados imediatos.
- Conhecer características no que tange à diluição, incompatibilidade, conservação, fotossensibilidade, nome farmacológico e comercial das drogas, indicação e ação vésico-irritante.
- Conhecer terapias de suporte pré e pós-quimioterapia.
- Conhecer/manusear equipamentos como: cardioversor, eletrocardiograma e monitor cardíaco, utilizados em emergências.
- Conhecer normas legais para a anotação de enfermagem.
- Conhecer efeitos colaterais mediatos e imediatos das drogas.
- Utilizar o Equipamento de Proteção Individual (EPI) de forma correta.
- Segundo o art. 2º da Resolução COFEN 257/2001, alínea "r", é *facultado* ao(a) enfermeiro(a) o preparo de drogas quimioterápicas antineoplásicas.

Auxiliares e Técnicos(as) de Enfermagem[1]

As ações dos Auxiliares e Técnicos(as) de Enfermagem devem receber supervisão ou ser acompanhados pelo enfermeiro do setor, segundo COREN, Parecer – Cate – Assistencial 50, de 06/02/1998, e seguir a Resolução COFEN 210/98:

- Executar ações de enfermagem a pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico antineoplásico, sob a supervisão do(a) enfermeiro(a), conforme Lei 7.498/86, art. 15, e Decreto 94.406/87, art. 13, observado o disposto na Resolução COFEN 168/93.
- Preparar e administrar medicamentos de suporte quimioterápico.
- Administrar drogas antineoplásicas.
- Prestar cuidados de enfermagem aos pacientes.
- Conhecer as drogas antineoplásicas e seus efeitos colaterais.
- Conhecer as vias de administração e seus respectivos cuidados, conservação, estabilidade e fotossensibilidade das drogas.
- Conhecer as normas de segurança ambiental, profissional e do paciente quando do manuseio de drogas antineoplásicas.
- Auxiliar o(a) enfermeiro(a) ou médico(a) durante atendimento emergencial.
- Colaborar com a equipe na avaliação de toxicidade das drogas, controle, uso e gasto de materiais do setor.
- Preparar/encaminhar material para esterilização.
- Fazer a passagem de plantão entre os turnos existentes no setor.
- Utilizar o Equipamento de Proteção Individual (EPI) de forma correta.
- Participar dos protocolos terapêuticos de enfermagem na prevenção, tratamento e minimização dos efeitos colaterais em pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico antineoplásico.
- Participar de programas de garantia da qualidade em serviço de quimioterapia antineoplásica de forma setorizada e global.
- Cumprir e fazer cumprir as normas, regulamentos e legislações pertinentes às áreas de atuação.
- Promover e participar da integração da equipe multiprofissional, procurando garantir uma assistência integral ao paciente e familiares.
- Registrar informações pertinentes à assistência de enfermagem, objetivando o acompanhamento de projetos de pesquisa e de dados estatísticos com vistas à mensuração da produção de enfermagem.
- Manter a atualização técnica e científica da biossegurança individual, coletiva e ambiental, que permita a atuação profissional com eficácia em situações de rotinas e emergenciais, visando interromper e/ou evitar acidentes ou

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

ocorrências que possam causar algum dano físico ou ambiental.

- Participar de programas de orientação e educação de pacientes e familiares com enfoque na prevenção de riscos e agravos, objetivando a melhoria da qualidade de vida do paciente.

Farmacêutico(a)

Segue abaixo Resolução 288/96 do Conselho Federal de Farmácia:

Art. 1º – É atribuição privativa do farmacêutico a competência para o exercício da atividade de manipulação de drogas antineoplásicas e similares nos estabelecimentos de saúde.

Art. 2º – No exercício da atividade de quimioterapia nos estabelecimentos de saúde, caberá ao farmacêutico:

I – Selecionar, adquirir, armazenar e padronizar os componentes necessários ao preparo dos antineoplásicos.

II – Avaliar os componentes presentes na prescrição médica, quanto à quantidade, qualidade, compatibilidade, estabilidade e suas interações.

III – Proceder à formulação dos antineoplásicos segundo prescrição médica, em concordância com o preconizado em literatura.

IV – Manipular drogas antineoplásicas em ambientes e condições assépticos, e obedecendo a critérios internacionais de segurança.

V – Orientar, supervisionar e estabelecer rotinas nos procedimentos de manipulação e preparação dos antineoplásicos.

VI – Preencher adequadamente o rótulo de cada unidade de antineoplásico preparado, assinar e carimbar, identificando o nome do paciente da terapêutica, a quantidade de cada componente adicionado, bem como efetuar as devidas recomendações para sua estabilidade e administração.

VII – Determinar o prazo de validade para cada unidade de antineoplásico de acordo com as condições de preparo e características da substância.

VIII – Assegurar o controle de qualidade dos antineoplásicos após o preparo até a administração.

IX – Registrar cada solução de antineoplásico preparado em livro de registro exclusivo com termo de abertura, onde constarão: data do preparo, nome completo, número do prontuário do paciente e localização, número seqüencial de preparo, diagnóstico, protocolo de referência, quantidade preparada, concentrações do produto.

X – Assegurar destino seguro para os resíduos dos antineoplásicos.

XI – Assegurar a observância das normas de segurança individuais e coletivas para a manipulação de antineoplásicos recomendadas em nível nacional e internacional.

XII – Informar periodicamente, ou quando solicitado, o custo de cada componente de solução após o preparo.

XIII – Compor a equipe multidisciplinar nas visitas aos pacientes submetidos ao tratamento com antineoplásicos.

XIV – Participar das reuniões, discussões de casos clínicos e atividades didáticas e científicas da equipe multidisciplinar.

XV – Possibilitar estágios supervisionados a farmacêuticos e acadêmicos de Farmácia.

XVI – O farmacêutico deverá dispor de dados quanto à qualidade destes produtos, sobretudo garantindo os seguintes parâmetros: solubilidade, estabilidade, homogeneidade, viscosidade, osmolaridade, esterilidade, teor e pureza.

XVII – Participar, desenvolver, elaborar pesquisas de antineoplásicos, não só na área de saúde, bem como na área industrial.

XVIII – Participar e atuar em toda divulgação técnica científica vinculada ao *marketing* do suporte quimioterápico.

É importante mencionar que o farmacêutico que atua na central de quimioterapia deverá ser diferente do que atua como farmacêutico hospitalar. Assim o profissional farmacêutico poderá prestar uma assistência farmacêutica com qualidade.

Outra informação importante que deve ser mencionada seria que a atuação do farmacêutico numa central de quimioterapia não se limita apenas a manipulação de antineoplásicos (art. 1º da resolução nº 288/96) e sim a esta função e as outras mencionadas no artigo 2º, da mesma resolução.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Técnico(a) em Farmácia[7]

- Deve ser treinado em quimioterapia por, no mínimo, três meses pelo(a) farmacêutico(a).
- Deve ter conhecimento básico em controle de infecção hospitalar.
- Requisitar ao Centro de Material Esterilizado (CME) o pacote com roupas, campos, chumaços de gaze para o preparo dos antineoplásicos.
- Limpar o interior Cabina de Segurança Biológica (CSB) *antes* e *após* o preparo.
- Liga a Central de Preparo de Antineoplásicos 30 minutos antes de se iniciar a manipulação.
- Desliga a Central de Preparo de Antineoplásicos 15-30 minutos após o término do serviço.
- Reunir todo o material para o preparo: seringas descartáveis (*luer lok*), agulhas descartáveis, gazes, soros, equipos (bomba de infusão, simples e fotossensível), diluentes, medicamentos, etiquetas, etc.
- Acompanhar todo o preparo fornecendo soros com equipos já conectados.
- Fornecer frascos, frascos-ampola e diluentes previamente limpos por assepsia.
- Entregar à enfermagem o antineoplásico pronto, devidamente rotulado e protegido da luz (se for o caso), após manipulação pelo farmacêutico.
- Unitarizar e dispensar os antineoplásicos orais para os pacientes de ambulatório.
- Organizar todo o ambiente de trabalho, antes e após o preparo.
- Utilizar o Equipamento de Proteção Individual (EPI) de forma correta.

Psicólogo(a)

- Proporciona suporte psicológico ao paciente e aos familiares.
- Psicologia é indispensável no atendimento em Oncologia. Tornou-se obrigatória a presença de profissionais especialistas em Psicologia Clínica no Serviço de Suporte, como um dos critérios para cadastramento de Centros de Atendimento em Oncologia, junto ao SUS (Sistema Único de Saúde). A determinação consta na Portaria número 3.535 do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União de 14/10/98.

Fisioterapeuta

- Atua na reabilitação dos pacientes.

Nutricionista

- Orienta, sobre os aspectos nutricionais, o paciente oncológico, seus familiares e a equipe multidisciplinar.

Assistente Social

- Atua nas intervenções de questões socioeconômicas dos pacientes e familiares, objetivando a garantia do tratamento.

Auxiliar de Serviços Gerais

- É responsável pela conservação da limpeza na central de quimioterapia.
- Deve saber utilizar o Equipamento de Proteção Individual (EPI) de forma correta.
- Deve fazer a limpeza diária da central de preparo de antineoplásicos (pisos, tetos, bancadas de inox).

Observação

A implantação de um serviço de auditoria interna, já é uma realidade em muitas clínicas e hospitais da rede pública e privada, o que contribui, principalmente, para a melhoria da assistência prestada, além de buscar um melhor controle de custos e gastos e estritamento da relação entre o prestador de serviço e a rede credenciada e/ou referenciada. O serviço de auditoria está presente em vários setores onde há a relação entre prestadores de serviço e consumidores. Não obstante, as clínicas de oncologia que oferecem tratamento de quimioterapia antineoplásicas e/ou radioterapia, devem contar com um auditor interno com mediador e facilitador nessas as relações.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

BIBLIOGRAFIA

1. Ayoub AC, Eira Frias MA, Barros MA, Kobayashi RM. Bases de enfermagem em quimioterapia. São Paulo: Lemar, 544 p, 2000.
2. BRASIL. Ministério da Saúde – Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria 170 de 17/12/1993.
3. Conselho Federal de Enfermagem – Código de Ética Profissional de Enfermagem. Resolução 160 de 12/05/1993.
4. Conselho Federal de Enfermagem – COFEN – Resolução 210 de 01/07/1998.
5. Conselho Federal de Enfermagem – COFEN – Resolução 257 de 12/07/2001.
6. Conselho Federal de Farmácia. Resolução 288/96. Brasília, DF, 1996.
7. Favier M, Hansel S, Bressolle F. Preparing cytotoxic agents in na isolator. Am J Hosp Pharm 50: 2335-2339, 1993.
8. Fonseca SM et al. Manual de quimioterapia Antineoplásica. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Ed., 2000.
9. Fundação Oncocentro de São Paulo. Manual de enfermagem oncológica. São Paulo: FOSP, 190 p, 1996.
10. Motta ALC. Auditoria de enfermagem — nos Hospitais e Operadoras de Planos de Saúde. 166 p. Editora Érica, 2003.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Capítulo 6

Rotina na Central de Preparo de Antineoplásicos

Introdução

Visando a uma maior abordagem e qualidade na Central de Preparo de Antineoplásicos é necessário a criação de uma *rotina* em tal ambiente.

Lembremos que um local de trabalho bem organizado proporciona uma maior segurança a todos os profissionais, inclusive ao paciente e aos acompanhantes.

Rotina na Sala de Higienização/Paramentação

1. Acionar o Sistema de Ventilação/Fluxo Laminar, 15-30 minutos *antes* de iniciar o preparo dos antineoplásicos (ASHP, 1993).
2. Retirar os sapatos na entrada.
3. Calçar propé.
4. Lavar as mãos e antebraço, conforme técnica anti-séptica:

   Ficar em posição confortável, sem tocar na pia.

   Dispor as mãos embaixo da torneira.

   Ensaboar as mãos com sabonete líquido anti-séptico, friccionando por aproximadamente 15 segundos em todas as suas faces: espaços interdigitais, articulações, unhas e extremidades dos dedos.

   Enxaguar abundantemente retirando todo o resíduo de sabão.

   Secar as mãos com compressa cirúrgica estéril, ou secadora automática.
5. Paramentar-se com touca, máscara, jaleco e dois pares de luvas cirúrgicas descartáveis.

Rotina na Antecâmara

Encaminhar os medicamentos higienizados e rotulados, através de bandeja inox, para manipulação na Câmara de Preparo de Antineoplásicos.

Rotina na Câmara de Preparo de Antineoplásicos

1. Realizar desinfecção da área externa da Cabina de Segurança Biológica (CSB) Vertical Classe II B2 com compressa embebida em detergente suave no sentido vertical, de cima para baixo e no sentido horizontal, de dentro para fora antes de se iniciar a manipulação, O álcool 70% pode danificar as partes plásticas da Cabina de Segurança Biológica (CSB).
2. Abastecer a Cabina de Segurança Biológica (CSB) com almotolia contendo álcool 70%, gaze estéril e coletor para quimioterápico de plástico (Descartex II 7 litros).
3. Abastecer a Cabina de Segurança Biológica (CSB) com os medicamentos que serão preparados para uso.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

4. Retirar os invólucros das seringas e agulhas dentro do fluxo.
5. Promover desinfecção dos soros e equipos com gaze estéril embebida com álcool 70%.
6. Friccionar os frascos, frascos-ampola e ampolas, um a um, com gaze estéril embebida com álcool 70%.
7. Cubra a bancada de trabalho com papel absorvente. Troque-os, sempre que ocorrer derramamentos significativo.
8. Seguir rigorosamente as técnicas de assepsia e biossegurança ao manipular anti neoplásicos.
9. Preencher os equipos com soro antes de injetar antineoplásicos evitando dispersar aerossóis.
10. Conectar equipos fotossensíveis ou não, se necessário (ver Capítulo 12).
11. Assegurar-se que não haja líquido na extremidade superior da ampola e envolvê-la com gaze embebida com álcool 70% antes de quebrá-la.
12. Em liofilizados introduzir no frasco-ampola, a seringa do tipo *luer lok* com o diluente, e dissolver completamente a solução, evitando o vácuo ou pressão excessiva dentro do frasco e observando critérios de diluição/concentração.
13. Extrair o líquido da ampola e frasco-ampola, observando a dosagem prescrita, utilizando seringa do tipo *luer lok* com capacidade superior ao volume a ser aspirado e agulha descartável (1,2 x 40). Assegure-se de ter aspirado uma quantidade suficiente da droga para dentro da seringa, antes de remover a agulha da tampa do frasco, para evitar ter de perfurar a rolha uma segunda vez.
14. Após a aspiração do líquido, eliminar as bolhas da seringa usando gaze embebida em álcool 70% para recolher as gotículas eventualmente eliminadas e impedir a formação de aerossóis.
15. Se prescrito, injetar o medicamento previamente diluído no soro, protegendo a conexão seringa-soro com gaze embebida em álcool 70%.
16. Desprezar as seringas e agulhas no Descartex® (7 litros), juntamente com as ampolas, frascos e frascos-ampola já usados. *Não* reencapar as agulhas.
17. Rotular cada preparação com rótulos padronizados pelo serviço e selar individuamente cada bandeja que deverá ser para cada paciente.
18. Encaminhar o material selado e rotulado para a unidade de administração.
19. Identificar e armazenar de forma correta, os medicamentos utilizados parcialmente e que segundo a literatura específica possuem estabilidade.
20. Submeter a Cabina de Segurança Biológica (CSB) a uma nova desinfecção com álcool 70% nas partes internas, evitando contaminação cruzada entre diferentes preparações manipuladas.
21. Lavar as mãos e antebraço com água e sabão, após o término da manipulação (COUNCIL e ValIe).
22. Descartar a paramentação descartável na lixeira localizada na sala de higienização/paramentação.
23. Desligar o Sistema de Ventilação/Fluxo Laminar, 15-30 minutos *após* o final do trabalho (ASHP, 1993).
24. Não se deve preparar na mesma Cabina de Segurança Biológica (CSB) destinada a manipulação de antineoplásicos a Nutrição Parenteral, pois pode ocasionar contaminação de aerossóis dos antineoplásicos nas soluções da Nutrição Parenteral. O setor de Nutrição Parenteral (NP) segue a Portaria nº 272/MS/SNVS, de 8 de abril de 1998. A Vigilância Sanitária precisa fiscalizar os estabelecimentos que possuem estes serviços para coibir e punir tal infração.
25. Obs.: Lâmpadas germicidas emitem luz a 2537 angstron, constituindo um fator de risco para os indivíduos expostos a ela periodicamente. Stellman e Zoloth (1986) recomendaram que a Iãmpada de radiação ultra violeta seja mantida desligada, enquanto estiver trabalho na Cabina de Segurança Biológica (CSB).

Bibliografia

1. AMA. Council on Scientific Affairs. Guidelines for handling parenteral antineoplastics. JAMA253: 1590-1592,1985.
2. ASHP — American Society of Hospital Pharmacists. Technical assistence bulletin on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. Am J Hosp Pharm 50: 2386-2398, 1993.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

3. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n^{0} 272, de 08/04/1998.
4. Fundação Oncocentro de São Paulo. Manual de enfermagem oncológica. São Paulo: FOSP, 190 p., 1996.
5. Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências Farmacêuticas - Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar. ia ed. São Paulo: Atheneu, 449-469, 2000.
6. Guedes MH. Condições de manuseio, saúde e segurança dos trabalhadores com antineoplásicos em hospitais do Distrito Federal. Brasil. Dissertação de Mestrado, Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, 1998.
7. OSHA - Occupational Safety and Health Administration. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. Washington, D.C., OSHA, 1996, Capítulo 3. Está disponível na lnternet em *http://www.osha.gov.*
8. Site da ANVISA: www.anvisa.gov.br.
9. Stellman JM, Zoloth SR. Cancer chemotherapeutic agents as occupational hazards: a literature review. Can mv 4:127-135,1986.
10. Valle JC. Como manipular agentes antineoplásicos com segurança. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 15 p. 1985.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Capítulo 7

Biossegurança na Central de Quimioterapia

Introdução

É preciso lembrar, antes de começarmos este capítulo, que os fármacos antineoplásicos são potencialmente:

- Mutagênicos.
- Carcinogênicos.
- Teratogênicos.
- Fetotóxicos.
- Esterilizantes.

Assim sendo, é necessário que todas as medidas de segurança para os profissionais que atuam na Central de Quimioterapia sejam tomadas. Um trabalho de conscientização desses profissionais deve ser elaborado e, conseqüentemente, realizado.

Vários trabalhos evidenciaram riscos nesses profissionais:

Falck *et al.* (1979): foi o primeiro a notar evidência de mutagenicidade na urina de enfermeiras que manipulavam drogas citostáticas. A urina destes trabalhadores foi coletada no início e no final da semana de trabalho, e os resultados obtidos foram comparados. Concluiu que o risco de mutagenicidade urinária aumenta quando se eleva o tempo de exposição dos trabalhadores. É importante o revesamento semanal entre os trabalhadores.

Norppa (1980), Waksvik (1981), Milkovic-Kraus (1991), Brumen (1992): aumento na incidência de troca de cromátides irmãs (aberrações cromossômicas), nos linfócitos de enfermeiras que administravam quimioterápicos.

Cruddi e Ladik (1980): relataram sintomas de tontura, náuseas, cefaléia, alterações de mucosa, reações alérgicas em manipuladores, desprovidos de proteção e que trabalhavam em ambientes fechados e mal ventilados.

Davis (1981): a exposição contínua e de baixa intensidade a drogas mutagênicas pode ser mais prejudicial ao homem do que à mulher, por causa do risco de dano cromossômico durante a espermatogênese.

Kienberg e Quinn (1981): detectaram e quantificaram grande quantidade de partículas (aerossóis) de fluorouracil dispersas no ar durante a manipulação em Cabina de Segurança Biológica (CSB) horizontal. Dessa forma, mesmo não manipulando, há risco de contaminação por exposição ambiental.

Estudo realizado por Sotaniemi *et al.* (1983): demonstraram que havia disfunção hepática em três enfermeiras que manusearam antineoplásicoS durante muitos anos, sem as medidas de proteção adequadas.

Vaughn e Christensen (1985): fizem revisão literária sobre a exposição ocupacionai de drogas antineoplásicas.

Alguns trabalhos avaliaram os efeitos da exposição ocupacionai ao antineoplásicos em enfermeiras grávidas. Verificaram que enfermeiras, ocupacionalmente expostas a esses

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

agentes, durante o primeiro trimestre de gravidez, apresentaram maior incidência de filhos com má formação congênita, do que aquelas que não haviam sido expostas ocupacionalmente. Observou-se, também, uma associação positiva entre a exposição ocupacional aos antineoplásicos de enfermeiras que estavam no primeiro trimestre de gravidez, e o aborto espontâneo (Selevan *et al.*, 1985; Hemminki *et al.*, 1985).

Saurel-Cubizolles (1993): estudo feito em Paris com 734 gestantes, 15 delas ectópicas (2%). O autor detectou relação significativa entre gravidez ectópica e manuseio de antineoplásicos no primeiro trimestre de gravidez, devendo ser confirmada em estudos mais amplos.

Valanis *et al.* (1993): sintomas agudos associados ao manejo de drogas antineoplásicas entre enfermeiras.

A ciclofosfamida é um agente antineoplásico utilizado extensivamente no meio clínico e que tem sido citado com freqüência, em estudos de avaliação da exposição ocupacional (Ensslin *et al.*, 1994; Evelo *et al.*, 1986; Macek, 1982).

Resultados de estudos demonstraram traços de ciclofosfamida, de cisplatina, de metotrexato e de fluorouracil em urina de trabalhadores que manuseavam antineoplásicos sem os equipamentos de proteção adequados (Tortorici *et al.*, 1980; Neal *et al.*, 1983; Harris *et al.*, 1985; Sessink, Boer *et al.*, 1992; Sessink, Gema *et al.*, 1992; Sessink, Kerkhof *et al.*, 1994; Sessink, Timmersmans, 1994).

Ensslin *et al.* (1994): demonstrou traços de ciclofosfamida e ifosfamida na urina de enfermeiros, farmacêuticos e técnicos de farmácia que manipulavam antineoplásicos usando luvas e Cabina de Segurança Biológica (CSB), classe II.

Fuchs (1995): acompanhou 91 enfermeiras provenientes de diferentes clínicas, de quatro hospitais que foram submetidas a exames de sangue para detecção de alterações cromossômicas. Dez enfermeiras que manipulavam antineoplásicos sem medidas de proteção (Cabina de Segurança Biológica - CSB), luvas ou mesmo máscara), apresentavam alterações cromossômicas 50% maiores que o grupo-controle. No entanto, após a instituição de medidas de proteção, observou-se uma queda no número dessas alterações aos patamares do grupo-controle de agentes citostáticos.

Valanis (1997): verificou uma provável correlação entre manuseio de antineoplásicos e infertilidade no grupo de manipuladores que não utilizavam medidas de proteção.

Estudos epídemiológicos têm dedicado especial atenção na avaliação de potenciais efeitos da exposição ocupacional sobre o sistema reprodutor (Siebert & Adamson, 1975; Skov *et al.*, 1992; Shortbridge *et al.*, 1995).

Sorsa e Anderson (1996): monitoramento de exposição ocupacional

Vários trabalhos, atualmente, continuam sendo desenvolvidos com a preocupação da exposição dos trabalhadores com antineoplásicos, tais como: Maluf e Erdtmann (2000), Xie *et al.* (2001) e Tirci *et al.* (2002).

No Brasil, o primeiro registro da preocupação com a possível exposição ocupacional dos antineoplásicos surgiu com um trabalho apresentado no III Encontro Nacional de Enfermeiros do Trabalho – ANENT/SP, em agosto de 1987. Neste, foram abordados os riscos potenciais a que os trabalhadores que manipulam antineoplásicos eram expostos, além de propor medidas de proteção necessárias para minimizar os riscos de exposição a esse grupo de profissionais.

Estudos realizados até hoje justificam as precauções e extrema cautela quanto ao manuseio de substâncias mutagênicas, assim como as drogas que podem causar irritação da pele e mucosa; o manuseio indiscriminado de excretas, que podem conter concentrações consideráveis de metabólitos ativos de droga, podem oferecer riscos, também aos profissionais de saúde (Tabela 7.1).

Segundo a Lei 6.514, de 22 de dezembro 1977, todo empregador é responsável pela saúde ocupacional, segurança e bem-estar de todos os seus empregados, e por esta razão é obrigatório que a instituição tome as devidas precauções necessárias para proteger os profissionais que manuseiam antineoplásicos (CLT – artigo 157). A Portaria 3.214 — NR 6 — do Ministério do Trabalho, de 08/06/1978, prevê a distribuição gratuita dos equipamentos de proteção individual (EPI) por parte do empregador.

Todos os profissionais que atuam diretamente na central de quimioterapia, incluindo toda a equipe de enfermagem e farmacêuti-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 7.1
Excreção de Drogas Antineoplásicas

Droga	*Excreção*
Asparaginase	Traços aparecem na urina
Bleomicina	50%-80% são excretados como droga ativa na urina em 24 horas
Carmustina	A maioria da droga é excretada como metabólito da urina em 24 horas
Clorambucil	Menos de 0,5% da droga aparece inalterada na urina após 24 horas
Cisplatina	27%-43% da dose são excretados pelos rins; inicialmente é excretada como droga inalterada, mas com o tempo, os metabólitos também são excretados
Ciclofosfamida	30% são excretados na urina como droga inalterada
Citarabina	Menos de 10% da droga aparecem inalterados na urina dentro de 24 horas
Dacarbazina	50% da droga são excretados de forma inalterada na urina
Dactinomicina	Apenas levemente metabolizada; 30% da droga são excretados, estando inalterada na urina e fezes dentro de 9 dias
Daunorrubicina	Metabolizada pelo fígado; 14%–23% da droga e dos metabólitos são excretados pela urina dentro de 72 horas
Estreptozocina	Quase inteiramente metabolizada no fígado, 60%-70% são excretados como metabólito em 24 horas.
Etoposido	40%–60% são excretados na urina de forma inalterada; e os metabólitos dentro de 48-72 horas; 20%–30% são excretados na urina em 24 horas; 2%–16% são excretados nas fezes na forma inalterada ou como metabólitos dentro de 72 horas
Fluorouracil	15% da droga são excretados na urina como droga intacta em 6 horas
Ifosfamida	62% são excretados na forma inalterada e outros 25% como metabólitos
Melfalano	13% são excretados na urina como droga inalterada após 24 horas; 50% da dose são excretados como droga ou metabólitos
Mecloretamina	Menos de 0,01% é excretado de forma inalterada na urina
Metotrexato	75% são excretados de forma inalterada na urina dentro de 8 horas
Mitomicina-C	10% são excretados na urina como droga ativa; uma pequena quantidade é excretada na bile (rapidamente metabolizada pelo fígado)
Procarbazina	70% são excretados na urina (menos de 5% na forma original)
Streptozocin	Quase inteiramente metabolizada no fígado. 60%–70% são excretados como metabólito em 24 horas
Tiotepa	85% são excretados de forma inalterada e como metabólitos na urina. Após 1 hora, 70% da droga são excretados de forma intacta. Após 13 horas, apenas 2% são excretados como droga intacta. Bastante metabolizada; traços são excretados de forma inalterada na urina; 60% são excretados como metabólitos em 24 horas

Fonte: Fundação Oncocentro de São Paulo. Segurança na manipulação das drogas antineoplásicas. Manual de Enfermagem Oncológica. São Paulo: FOSP, 49-50, 1996.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

cos, são submetidos à avaliação pelo Médico do Trabalho e exames laboratoriais a cada seis meses, com atenção especial para quaisquer discrasias sangüíneas.

Segundo a NR-7 Programas de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO), os exames realizados são os seguintes[8]:

- Exame físico.
- Hemograma completo.
- Plaquetas.
- Uréia.
- Creatinina.
- TGO.
- TGP.
- Bilirrubinas totais e frações.
- LDH.
- Fosfatase alcalina.
- Urina tipo I.

Caso ocorram alterações nos resultados, o funcionário passará por uma nova avaliação e, se necessário, será remanejado para outro setor temporariamente ou em definitivo.

A baixa incidência de alterações sangüíneas verificadas nos exames de rotina entre os funcionários deve-se ao uso contínuo de Cabina de Segurança Biológica (CSB) Classe II B2 e ao uso correto dos Equipamentos de Proteção Individual (EPIs).

A manipulação de antineoplásicos é proibida a[6]:

- Gestantes.
- Lactentes.
- Menores.
- Estudantes de enfermagem em seus primeiros semestres de treinamento.
- Equipe exposta a raios X (fator de risco adicional).

Biossegurança na Administração de Drogas Antineoplásicas[9,17]

Quanto maior for a segurança numa Central de Quimioterapia, melhor será o ambiente de trabalho, evitando-se estresse, gastos no tratamento do profissional acidentado e insatisfação dos profissionais envolvidos no setor.

Utilização de sistema fechado (soros), conforme Resolução RDC nº– 45, de 12 de março de 2003.

A proteção vai desde os profissionais que estão manipulando até aos pacientes e acompanhantes.

A administração de antineoplásicos em pacientes deverá seguir as recomendações contidas no Manual de Administração de Antineoplásicos, elaborado pela equipe responsável e que poderá conter os seguintes cuidados:

1. Usar o Equipamento de Proteção Individual (EPI) corretamente;
2. Utilizar seringas do tipo *luer lok* que impedem a desconexão e extravasamento do antineoplásico na pele, mucosas ou superfícies do paciente;
3. É recomendável o uso de seringas que comportem um volume maior de líquido do que o volume a ser aspirado, evitando o desacoplamento do êmbolo;
4. Fazer uso de equipas de infusão e soros (cloreto de sódio 0,9% e glicose 5% com sistema fechado) de qualidade que garantam segurança durante a manipulação, administração no paciente e, também, no profissional que manipula-os;
5. Quando utilizar equipas com injetor lateral, usar gaze (7,5 cm x 7,5cm) para proteção, umedecida com álcool 70%, evitando a contaminação do profissional;
6. Confecção de manuais sobre antineopiásicos e que deverão ser distribuídos a todos os profissionais que trabalham com tais medicamentos;

Risco de Exposição[9]

Riscos de Exposição durante o Preparo

- Retirada de solução do frasco-ampola.
- Reconstituição de drogas.
- Abertura de ampolas.
- Retirada de ar da seringa que contém citostático.
- Absorção cutânea.

Riscos de Exposição durante a Administração

- Injeção do antineoplásico em *bolus*.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

- Retirada de ar da seringa que contém quimioterápico.
- Conexão e desconexão de equipos, seringas e tampas.
- Absorção cutânea.

Riscos de Exposição durante o Descarte

- Manuseio de fluidos corpóreos (sangue, urina, fezes e vômito).
- Descarte de fluidos corpóreos e quimioterápicos.
- Manuseio de roupas contaminadas por fluidos corpóreos.
- Descarte de materiais contaminados (frascos, ampolas, equipos, bolsas (*bags*) de soros, seringas, aventais, luvas.
- Absorção cutânea.

Equipamentos de Proteção Individual (EPI)

Extensivos aos profissionais que atuam na Central de Quimioterapia:

- Auxiliares e técnicos de Enfermagem.
- Enfermeiros.
- Farmacêuticos.
- Profissionais da limpeza.

Luvas Cirúrgicas de Látex

- Descartáveis, não-entalcadas.
- De punho largo.
- Usar dois pares.
- Quando se usam luvas duplas, a luva interna deve ficar sob o punho do jaleco e a \~ externa sobre ele. A interface luva-jaleca deve ser tal que nenhuma pele do braço ou punho seja exposta.
- As luvas de procedimentos são permeáveis a todos os antineoplásicos testados num ~ estudo feito por Laidlaw *et al.* (1984).

Jaleco

- De preferência descartável.
- Tipo impermeável a água e aos aerossóis
- É usado por toda a equipe de profissionais que atuam na central de quimioterapia.
- Deve ser fechado na parte frontal e ter mangas longas com punhos ajustados.
- Obs.: NUNCA use jaleco de pano. Ocorre absorção de antineoplásicos na pele.

Touca

- Descartável.

Máscara

- Com proteção de carvão ativado, o qual age como filtro químico para partículas de até 0,2 mícron.
- Descartável.
- Deve proteger principalmente o nariz e a boca.
- Máscaras cirúrgicas não oferecem proteção adequada, já que não têm poder de retenção para aerossóis (Torloni, 1995).

Óculos de Proteção com Barreira Lateral

- Proteção dos olhos.

Propé

- Descartável.
- Usar sobre calçados fechado.

Procedimentos em Caso de Contaminação[17]

Existem dois tipos de contaminação: a pessoal e a do ambiente.

Contaminação Pessoal

Seguir os passos preconizados pelo relatório da OSHA (Occupational Safety and Health Administration) 1996:

- Retirar imediatamente qualquer peça contaminada (luvas, máscaras ou jaleco).
- Lavar a área afetada com água e sabão em abundância.
- No caso dos olhos, lavar o olho exposto com água ou solução isotônica por pelo menos 15 minutos.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

- Notificar para controle da CIPA (Comissão Interna de Prevenção de Acidentes).
- Notificar e encaminhar ao SESMET (Serviço Especializado em Engenharia de Segurança e Medicina do Trabalho).

Contaminação do Ambiente

Pequenos Vazamentos[4,20]

A ASHP (American Society of Hospital Pharmacists)[4] classifica como pequenos os vazamentos de até 5ml.

Usar EPI para a limpeza destes vazamentos (máscara de carvão ativado, gorro, jaleco, luvas cirúrgicas, luva de cloreto de polivinila 8211 [grossa], propé e óculos).

Usar os seguintes procedimentos para cada tipo de vazamento:

- Líquidos: secar com gaze absorvente.
- Pós: gaze umedecida. A área atingida deve ser lavada três vezes com solução de hipoclorito de sódio 1%, seguida por água limpa.
- Fragmentos de vidro: recolhidos com uma pequena colher e desprezados no Descartex® de plástico (7L ou 13L).

Grandes Vazamentos[4,20]

Isolar toda a área.

A região atingida deve ser coberta com panos ou papéis absorventes e, nos limites do vazamento, gazes para restringir o avanço do líquido.

Em caso de contaminação com pós, utilizar panos umedecidos.

Lavagem tripla com detergente e água em abundância, não sendo recomendado métodos de inativação química dos antineoplásicos.

Vazamentos no Fluxo Laminar[4,20]

Proceder conforme no item anterior e depois promover a descontaminação de todo o interior do fluxo laminar.

Se o vazamento atingir o filtro HEPA, lacrar e selar com plástico o fluxo e esperar que o pessoal especializado troque o filtro contaminado.

Preparar um *kit* de emergência para vazamento.

Kit *de Emergência para Vazamento*

O *kit* de emergência para vazamento é composto de:

- Um par de óculos de proteção.
- Um par de luvas de procedimento e um par de luvas de cloreto de polivinila 8211.
- Um jaleco.
- Uma máscara com carvão ativado.
- Um respirador para partículas de até 0,2µ.
- Um gorro.
- Um par de propé.
- Panos e papéis absorventes.
- Gazes (7,5cm x 7,5cm).
- Uma pequena colher.
- Uma pá.
- Uma calça descartável.
- Um saco de lixo de alta densidade (branco leitoso).
- Desprezar todo o material num coletor de materiais perfurocortantes (Descartex® de plástico 7L ou 13L).

De fácil acesso.

Todos os setores de uma central de quimioterapia deverão ter este *kit* de emergência para vazamento e o treinamento adequado para o seu uso:

- Posto de enfermagem.
- Farmácia.
- Profissionais da faxina.
- Central de preparo de antineoplásicos.
- Salas de administração.

Resíduos Sólidos

Os resíduos gerados numa Central de Quimioterapia fazem parte dos Resíduos Sólidos de Serviços de Saúde (RSSS), que são os resíduos resultantes das atividades exercidas por estabelecimentos prestadores de serviços de saúde (NBR 12807), principalmente os credenciados em tratamento quimioterápico.

Em 1991, houve uma grande discussão nacional sobre o uso de incineradores, sendo que muito ambientalistas se posicionaram contrários à implantação destes para tratamento de resíduos sólidos.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Criou-se, então, a Resolução CONAMA nº 06/1991 que desobriga a incineração ou qualquer outro tratamento de queima de resíduos sólidos provenientes dos estabelecimentos de saúde, portos e aeroportos (artigo 1º). No seu artigo 3º determina que a Secretaria do Meio Ambiente da Presidência da República deveria apresentar ao CONAMA, no prazo de 180 dias, a proposta de normas mínimas a serem obedecidas no tratamento dos resíduos mencionados no artigo 1º.

Os 180 dias se prolongaram até 5 de agosto de 1993, quando o CONAMA aprovou a Resolução nº 05/1993 estabelecendo normas mínimas para o tratamento de resíduos sólidos gerados em portos, aeroportos, terminais ferroviários e pelos estabelecimentos prestadores de serviços da saúde. Estabeleceu também nos seus artigos 2º e 4º que é de responsabilidade do estabelecimento de serviços de saúde gerenciar seus resíduos desde a geração até a disposição final, de modo que atendam aos requisitas do meio ambiente e da saúde pública, determinando, nos artigos 5º e 6º, a apresentação de um Plano de Gerenciamento de Resíduos Sólidos (PGRS).

Criação da Resolução nº 283, de 12 de julho de 2001 que dispõe sobre o a destinação final dos resíduos dos serviços de saúde.

A criação da Resolução RDC n^0 33, de 25 de fevereiro de 2003 (DOU de 05/03/2003), que dispõe sobre o Regulamento Técnico para o Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde, é muito importante e todos os integrantes da equipe multidisciplinar de uma central de quimioterapia deverão conhecê-la.

Estudos deverão ser desenvolvidos para escolher uma forma de inativação dos medicamentos antineoplásicos. Ainda em estudo o uso do hipoclorito de sódio (4% a 8%), barato embora com odor desagradável.

Conclusão

Entende-se que o Enfermeiro Responsável pela Central de Quimioterapia é co-responsável, juntamente com o Setor de Medicina e Segurança do Trabalho, pela saúde, bem-estar e condições de trabalho de toda a equipe.

O Ministério da Saúde exige que em grandes centros oncológicos haja:

- SESMET: Serviço Especializado em Engenharia de Segurança e Medicina do Trabalho, responsável pela elaboração do Programa de Prevenção de Riscos Ambientais (PPRA).
- CIPA: Comissão Interna de Prevenção de Acidentes, com o objetivo de:
  - — Zelar pela saúde e integridade física do trabalhador.
  - — Rever os acidentes e os envolvidos.
  - — Elaborar relatórios estatísticos de todos os danos.
  - — Sinalizar os locais de risco com a cor vermelha, indicativo de risco ambiental por agente químico.

É necessário a elaboração de treinamentos individualizados e padroniz~b~— para melhor informar todos os profissionais que atuam na Central de Quimioterapia. A falta de informação é uma importante causa de acidentes nos ambientes de trabalho.

Considerar, durante as atividades de treinamento, fatores de contaminação da área crítica da Cabina de Segurança Biológica (CSB), técnica asséptica de manuseio, equipamentos de proteção individual (EPI) e coletivos (EPC), cálculos, fichas dos agentes antineoplásicos, procedimentos para o controle de qualidade, noções de funcionamento da Cabina de Segurança Biológica (CSB) e perfil do trabalhador com antineoplásico (educação, treinamento, disciplina, experiência e utilização de técnicas de manipulação).

Introdução de um Programa de Educação Continuada em cada estabelecimento que possui uma Central de Quimioterapia, com reuniões mensais (ou semanais) para o aprimoramento dos estudos e atualizações. A criação de uma biblioteca é fundamental. Grupos de estudo contendo integrantes de outros estabelecimentos deverão ser criados, visando sempre a atualização das informações.

Bibliografia

1. AMA. Council on Scientific Affairs. Guidelines for handling parenteral antineoplasics. JAMA 253: 1590 - 1592, 1985.
2. Anderson WR et al. Risk of injectable antineoplastic agents. Am J Health Syst Pharm 39: 1881 - 1887, 1982.
3. Artigas PA & Hebra IR. Consejos para la manipulacion de citostaticos. Nursing 10: 11 - 13, 1985.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

4. ASHP - American Society of Hospital Pharmacists. Technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. Am J Hosp Pharm 47: 1033-1049, 1990.
5. ASHP – American Society of Hospital Pharmacists. Technical assistance bulletin on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. Am J Hosp Pharm 50: 2386-2398, 1993.
6. Ayoub AC, Eira Frias MA da, Barros MA de, Kobayashi RM. Bases de enfermagem em quimioterapia. São Paulo: LEMAR, 544 p., 2000.
7. Baird SB et al. A Cancer Source Book for Nurses. Atlanta. American Cancer Society, 348 p, 1991.
8. Baker ES & Connor TH. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. Am J Health Syst Pharm 53:2713-2723, 1996.
9. Barbosa A. Drogas citostáticas: Medidas para minimização do risco ocupacional. Rev Assoc Bras Enferm 41 (1): 8 - 15, 1988.
10. Bonassa EMA. Enfermagem em terapêutica oncológica. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000.
11. BRASIL. Portaria nº 08, 08/05/1996. Norma Regulamentadora 7. Programa de Controle Médico da Saúde Ocupacional (PCMSO).
12. BRASIL - Norma Regulamentadora 9. Programa de Prevenção de Riscos Ambientais.
13. Clinical Oncological Society of Australia: Guidelines and recommendations for sale handling of antineoplasic agents. Med J Aust 1: 426 - 428, 1983.
14. Crudi CB. A compounding dilemma: I have kept the drug sterile but have I contaminated my self. NITA 3:77-78, 1980.
15. Davis MR. Guidelines for safe handling of cytostatic in pharmacy departments and hospital words. Am J Hosp Pharm, v. 16, 17-20, 1981.
16. Drug Information for the Health Care Professional. 16th ed., Massachusetts. U. S. Pharmacopeial Conv., Inc, 1996.
17. Ensslin et al. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupacionally exposured to cytostatic drugs. Occup Environ Heath 51: 229 – 233, 1994.
18. Evelo CTA et al. Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. Int Arch Occup Envir Health 58:151-155, 1986.
19. Falck K et al. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet 9: 1250 - 1251, 1979.
20. Fonseca SM et al. Manual de quimioterapia antineoplásica. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Ed, 65-70, 2000.
21. Fundação Oncocentro de São Paulo. Manual de Enfermagem Oncológica. São Paulo: FOSP, 190 p., 1996.
22. Goloni-Bertollo EM et al. Monitorização biológica por método citogenético em indivíduos expostos profissionalmente a agentes antineoplásicos. Rev Bras Cancerol 37:7-17, 1991.
3. Guedes MH. Condições de manuseio, saúde e segurança dos trabalhadores com antineoplásicos em hospitais do Distrito Federal. Brasil. Dissertação de Mestrado, Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, 1998.
24. Harris JD. Handling waste from patients receiving cytotoxic drugs. Pharm J 9:289-291, 1985.
25. Hemminki K, Kyyroneen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anesthetic gases, cytostatic drugs and other potential hazards in hospital, based on registered information of outcome. J Epidemiol Comm Health 39:141-147, 1985.
26. Jones RB et al. Safe handling of chemotherapeutic agents: a report from the Mount Sinai Medical Center. CA-A Cancer Journal for Clinicians 33: 258-263, 1983.
27. Kleinberg ML, Quinn MJ. Airborne drug levels in a laminar-flow hood. Am J Hosp Pharm 38: 1301 - 1303, 1981.
28. Kruse RH, Puckett WH, Richardson JH. Biologycal Safety Cabinatry. Clin Microbiol Res 4 (2):207-241, 1991.
29. Laidllaw J et al. Permeability of latex and polyvinil gloves to 20 antineoplastic drugs. Am J Hosp Pharm 41:2618-2623, 1984.
30. Lassila O, Toivanen A, Nordmann E. Immune function in nurses handling cytostatic drugs. Lancet 2: 482, 1980.
31. Lima DA. Livro do Professor da CIPA. São Paulo: Fundacentro. 1993.
32. Macek C. Hospital personal who handle anticancer drugs may face risks. JAMA vol 1, 247:11-12, 1982.
33. Maluf SW, Erdtmann B. Evaluation of occupational genotoxic risk in a Brazilian hospital. Genetics Mol Biol 23:485-488, 2000.
34. McDiarmid M, Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. J Occup Med 30: 984 – 987, 1988.
35. McDiarmid MA et al. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. Am J Health Syst Pharm 53: 1669 - 1685, 1996.
36. MINISTÉRIO DO TRABALHO. Norma Regulamentadora nº 6. Portaria nº 3214, de 8 de junho de 1978.
37. MINISTÉRIO DO TRABALHO. Equipamentos de Proteção Respiratória. Instrução Normativa nº 1, de 11/04/1994.
38. Monteiro ABC. Biossegurança no preparo, administração e descarte de agentes antineoplásicos injetáveis pela equipe de enfermagem. 2001. 142 p. Dissertação (Mestrado em Enfermagem Fundamental) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.
39. Neal AW, Wadden RA, Chiou WL. Exposure of hospital workers to airbone antineoplastic agents. Am J Hosp Pharm 40:597-601, 1983.
40. Nikula E et al. Chromosome aberrations and lymphocytes of nurses handling citostatic agents. Scand J Work Environ Health 10:71-74, 1984.
41. Norppa H, Sorsa M, Vainio H et al. Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. Scand J Work Environ Health 6:299-301, 1980.
42. OSHA - Occupational Safety And Health Administration. Practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. Am J Hosp Pharm 43:1193-1204, 1986.
43. OSHA - Occupational Safety And Health Administration. Technical Manual - Section VI: Chapter 2 - Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. Disponível na Internet (*www.osha.gov).*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

44. PRAXIS MÉDICA. Programa de Controle Médico de Saúde Profissional (PCMSO). Cap. 6, 1996.
45. Ramos CMH. Biossegurança na aplicação de medicações citostáticas. Rev Baiana Enf 4 (2):148-171, 1988.
46. Resolução RDC nº 33, de 25 de fevereiro de 2003 (DOU de 05/03/2003).
47. Resolução RDC nº 45, de 12 de março de 2003.
48. Rocha FLR. Perigos potenciais a que estão expostos os trabalhadores de enfermagem na manipulação de quimioterápicos antineoplásicos: conhecê-los para preveni-los. 2002. Dissertação (Mestrado em Enfermagem Fundamental) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.
49. Rosário MC. Garantia de qualidade de preparação de citostáticos. Lisboa. Ordem dos Farmacêuticos, 1991.
50. Saurel-Cubizolles MJ, Job.Spira N, Estryn-Behar M. Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. Lancet 341:1169-1172, 1993.
51. Selevan SG et al. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. N Engl J Med 313: 1173-1178, 1985.
52. Sessink PJM, Boer KA et al. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital: enviromental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. Int Arch Occup Environ Health 64: 105 – 112, 1992.
53. Sessink PJM, Cerna M et al. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. Mutat Res 309:193-199, 1994.
54. Sessink PJM, Kerkhof MCA et al. Environmental contamination and assesment of exposure to antineoplastic agents by determination cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? Arch Environ Health 49:165-169, 1994.
55. Sessink PJM, Timmersmans JL et al. Assesment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil. J Occup Med 36: 79 – 83, 1994.
56. Shortbridge LA et al. Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic drugs. Cancer Nurs 18 (6): 439-444, 1995.
57. Siebert SM, Adamson RH. Toxicity of antineoplastic agents in man; chromosomal aberrations, infertility effects, congenital ill-formations, and carcinogenic potential. Adv Can Res 22: 57-155, 1975.
58. Skovt et al. Leukemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. Br J Ind Med 49: 855-861, 1992.
59. Sotamiemi EA et al. Liver damage in nurses handling cytostatic agents. Acta Med Scand 214: 181 – 189, 1983.
60. Sorsa M, Anderson D. Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents. Mutat Res 355: 253-261, 1996.
61. Teixeira P, Valle S. Biossegurança: uma abordagem multidisciplinar. 1996. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz.
62. Tirci R, Sottani C, Ronchi A, Minoia C. Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. Tox Lett 134: 57 – 64, 2002.
63. Torloni M. Programa de proteção respiratória: recomendações, seleção e uso de respiradores. FUNDACENTRO. São Paulo, 52 p., 1995.
64. Tortorici MP. Precautions followed by personnel involved with the preparation of parenteral medications. Hosp Pharm 15: 293-301, 1980.
65. U.S. Public Health Service, National Institutes of Health, Recomendations fot the safe handling of parenteral antineoplasic drugs, 1983, NIH Publication nº 83-2621.
66. Valanis B et al. Antineoplasic drug handling protection after OSHA guidelines. JOM 5:149-152, 1992.
67. Valanis et al. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. Cancer nurs 16:288-295, 1993.
68. Vale JC. Recomendações para o manuseio de agentes citotóxicos. HMK-Câncer 3 (2): 67 - 70, 1986.
69. Vaughn MC, Christensen WD. Occupational exposure to cancer chemotherapeutic drugs: A literature review. Am Ind Hyg Assoc J 46: B8 – B18, 1985.
70. Xie J, Wang J, Li H, Zhou S, Lu Y, Zhao R, Xue L. Epidemiological study of effect of occupational exposure to antineoplastic drugs on reprodutive outcome in nurses. Chin J Ind Hyg Pccup Dis 19:87-90, 2001.
71. Zimmerman PF et al. Recommendations for safe handling of injectable antineoplastic drug products. Am J Hosp Pharm 38:1693-1695, 1981.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Capítulo 8

Função da Farmácia no Controle de Infecções na Central de Quimioterapia

Um dos grandes problemas numa central de quimioterapia (hospitalar ou ambulatorial) são as infecções que os portadores de câncer desenvolvem devido à queda do sistema imunológico decorrente dos antineoplásicos e dos cateteres semi-implantados ou totalmente implantados que alguns pacientes possuem.

É preciso mencionar que as principais causas de infecção hospitalar são as seguintes:

- Condição clínica do paciente.
- Falta de vigilância epidemiológica adequada.
- Uso irracional de antimicrobianos.
- Utilização excessiva de procedimentos invasivos.
- Métodos de proteção antiinfecciosa ineficazes ou inexistentes.

Em nível hospitalar existe a CCIH (Comissão de Controle de Infecções Hospitalares), que foi implantada pela Portaria 196 de 24 de junho de 1983 (Ministério da Saúde), e constituída a CCIH na Portaria 930 de 1992. O controle das infecções hospitalares é uma atividade essencialmente multiprofissional. Em nível ambulatorial (clínicas), fica a cargo do(a) farmacêutico(a) e do(a) enfermeiro(a). Importante mencionar a Portaria 2.616/MS/GM, de 12 de maio de 1998.

Os controles de infecções dos pacientes com cateter semi e totalmente implantados devem ser seguidos criteriosamente com as devidas normas de assepsia, e toda vez que ocorrer infecção nesses cateteres deve-se coletar sangue deles para hemocultura e antibiograma. *Nunca* manipule as seringas com água destilada e heparina para a manutenção destes cateteres na Cabina de Segurança Biológica (CSB); tais seringas *somente* devem ser manipuladas em campo estéril. Todos os resultados de cultura positiva devem ser arquivados para avaliação da técnica utilizada no procedimento em si.

A grande complicação está em pacientes neutropênicos (granulócito < 500/mm³) febris e, neste caso, é necessário obter hemograma completo com contagem de plaquetas, culturas apropriadas (hemocultura, cultura de urina, hemocultura do cateter semi ou totalmente implantado) e antibioticoterapia maciça de amplo espectro de, no mínimo, sete dias até que as contagens de neutrófilos fiquem > 500/mm³.

Os antibióticos recomendados no caso acima mencionado são:

- Cefalosporina de terceira geração associada ou não a um aminoglicosídeo, em pacientes mais graves; ou
- Vancomicina (em infecções Gram-positivas).

Caso não responda em cinco dias e permanecendo febre de origem desconhecida deve-se pensar em infecção fúngica (anfotericina B) ou infecção virótica (usar antivirais).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Destaca-se o uso profilático dos fatores de crescimento hematológico como, por exemplo, a filgrastima ou molgramostina que reduzem a morbidade e a mortalidade por infeções.

A contribuição da farmácia no controle de infecções hospitalares é considerada relevante pela American Society of Health — System Pharmacists (ASHP), que estabelece os padrões que o farmacêutico deve seguir nas ações de controle de infecções hospitalares. Segundo a ASHP, a principal atividade que a farmácia deve desenvolver no controle de infecções é a promoção do uso racional de antimicrobianos.

A farmácia é um dos pilares que sustentam as ações de controle de infecções hospitalares em todos os seus níveis: planejamento, operacional e educativo.

É necessário mencionar as atribuições do farmacêutico no controle de infecções hospitalares[4], como:

- Participar das reuniões da CCIH.
- Fornecer informações para subsidiar a política de uso racional de antimicrobianos.
- Participar da revisão da padronização de antimicrobianos.
- Estabelecer intercâmbio entre CCIH, CFT (Comissão de Farmácia e Terapêutica), Comissão de Suporte Nutricional e Comissão de Padronização de Material Médico-Hospitalar.
- Participar da elaboração de protocolos de tratamentos com antimicrobianos.
- Elaborar relatórios periódicos sobre consumo, custo e freqüência de uso de antimicrobianos.
- Elaborar rotinas para dispensação de antimicrobianos.
- Participar do programa de monitorização terapêutica de antimicrobianos.
- Fornecer informações a respeito de interações, incompatibilidades físico-químicas e interferência laboratorial de medicamentos.
- Participar de investigação de casos suspeitos de contaminação por soluções parenterais e outros.
- Estabelecer políticas internas na farmácia, abrangendo procedimentos e programas para evitar a contaminação de medicamentos produzidos e dispensados.
- Definir critérios para a aquisição de antissépticos, desinfetantes, esterilizantes, medicamentos e correlatos.
- Participar de padronização de germicidas.
- Providenciar, quando necessário, controle de qualidade dos medicamentos e germicidas adquiridos ou padronizados no hospital.
- Elaborar relatórios de consumo de antimicrobianos quando requisitado pela vigilância sanitária.
- Manter-se atualizado sobre germicidas e antimicrobianos, emitindo pareceres sobre produtos lançados recentemente no mercado.
- Participar da elaboração e do desenvolvimento de projetos de pesquisa em controle de infecção.
- Participar de programas de farmacoepidemiologia, principalmente aqueles relacionados a estudos de utilização e farmacovigilância.
- Prestar informações relacionadas às ciências farmacêuticas no controle de infecções hospitalares.
- Participar de investigação epidemiológica dos surtos ou suspeita de surtos.
- Desenvolver atividades de treinamento e reciclagem de recursos humanos e orientação de pacientes.

A limpeza da superfície da Cabina de Segurança Biológica (CSB) Vertical Classe II B2 deve ser realizada com álcool 70% diariamente. Em cada componente de uma Central de Quimioterapia (consultório médico, sala de administração de antineoplásicos, sala de emergência, sanitários, posto de enfermagem) deve possuir recipiente adequado contendo gluconato de clorexidina 2% para a lavagem das mãos dos profissionais antes e após a realização dos procedimentos em cada paciente.

A implantação de uma rotina de controle microbiológico na Central de Preparo de Antineoplásicos deve ser feita com o uso de placas de petri contendo meio de cultura. A disposição, o número de placas a serem colocadas na Central e qual o tipo de meio de cultura ideal ainda está em discursão pela ISO (www.iso.org). A criação de grupos de estudo no Brasil deve ser pensada para se criar

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

critérios para o controle microbiológico para se tornar uma realidade em nosso meio.

Bibliografia

1. American Society of Health – Systems Pharmacists. ASHP Statement on the pharmacist´s role in infection control. Am J Health Syst Pharm 55: 1724-1726, 1998.
2. Barros E, Bittencourt H et al. Antimicrobianos – consulta rápida. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar. Consenso sobre o uso racional de antimicrobianos. Brasília: Ministério da Saúde, 1998.
4. Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências farmacêuticas – uma abordagem em farmácia hospitalar. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 23: 407-427, 2000.
5. Neto VM, Levi GC, Lopes HL, Mendonça JS, Baldy JLS. Antibióticos na prática médica. São Paulo: Roca, 23-48, 1994.
6. Ricci MCS, Storpirtis S, Berutzzi HJ. Controle de infecção hospitalar: análise da legislação e do papel do farmacêutico. Rev Med HU-USP 5: 17-25, 1996.
7. Rutula WA. APIC Guideline for selection and use of desinfetants. Am J Infect Control 4: 313-342, 1996.
8. Zanon U, Azevedo AC, Neves J. A realidade sanitária brasileira e o controle de infecções hospitalares. In: Zanon U, Neves J (eds.). Infecções hospitalares – prevenção, diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Medsi, 939-952, 1987.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Capítulo 9

Classes de Antineoplásicos

Introdução

Para o aperfeiçoamento do profissional farmacêutico que trabalha diariamente numa central de quimioterapia e, até mesmo, para quem está começando na área de Oncologia, este capítulo é de fundamental importância, porque mostra todas as classes de antineoplásicos, bem como os medicamentos adjuvantes ao tratamento quimioterápico.

Os antineoplásicos mais atualizados estão neste capítulo.

Classes de Antineoplásicos

— Agentes alquilantes.
— Antimetabólitos.
— Produtos naturais.
— Antibióticos.
— Enzimas.
— Hormônios e antagonistas.
— Citoquinas.
— Agentes diversos.
— Adjuvantes de tratamento.

Agentes Alquilantes

Mostarda Nitrogenada

- Ciclofosfamida.
- Clorambucil.
- Estramustina.
- Ifosfamida.
- Imidazotetrazinonas.
- Mecloretamina.
- Melfalano.

Derivado Imidazotetrazina

- Temozolomida.

Derivado Etilamina

- Tiotepa.

Alquilssulfonato

- Bussulfano.

Nitrosuréias

- Carmustina.
- Fotemustina.
- Lomustina.
- Rituximab.
- Semustina.
- Estreptozocina.

Triazina

- Dacarbazina.

Antimetabólicos

Análogos da Purina

- 2-clorodesoxiadenosina.
- 2'-desoxicoformicina ou pentostatina.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

- Cladribina.
- Fludarabina.
- Mercaptopurina.
- Tioguanina.

Análogos do Ácido Fólico

- Leucovorina.
- Metotrexato.
- Raltitrexato.
- Trimetrexato.

Análogos da Pirimidina

- Azacitidina.
- Capecitabina.
- Citarabina.
- Floxuridina.
- Fluorouracil.
- Gemcitabina.

Produtos Naturais

Inibidores da Mitose

ALCALÓIDES DA VINCA

- Vimblastina.
- Vincristina.
- Vinorelbina.

Podofilotoxinas

- Etoposido.
- Teniposido.

Taxanos

- Docetaxel.
- Paclitaxel.

Derivados da Camptotecina

- Irinotecano.
- Topotecano.

Antibióticos

Antraciclinas Antibióticas

- Bleomicina.
- Dactinomicina.
- Daunorrubicina.
- Doxorrubicina.
- Epirrubicina.
- Idarrubicina.
- Mitomicina-C.
- Mitoxantrona.
- Mitramicina/plicamicina.

Enzimas

- L-asparaginase.

Hormônios e Antagonistas

Androgênios

- Halotestina.

Corticosteróides

- Fosfato dissódico de dexametasona.
- Prednisona.

Estrogênios

- Dietilestilbestrol.
- Fosfestrol.

Progestogênios

- Acetato de medroxiprogesterona.
- Acetato de megestrol.
- Caproato de hidroxiproegesterona.

Antiestrogênios e Inibidores da Aromatase

- Aminoglutetimida.
- Anastrozol.
- Exemestano.
- Formestano.
- Fulvestranto.
- Letrozol.
- Tamoxifeno.
- Toremifeno.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Antagonista dos Androgênios

- Acetato de Ciproterona.
- Bicalutamida.
- Flutamida.
- Nilutamida.

Antagonista do Fator de Liberação do Hormônio Luteinizante (LHRH)

- Acetato de buserelina.
- Acetato de leuprolida.
- Acetato de triptorelina.
- Goserelina.

Análogo da Somatostatina

- Octreotida.

Supressor do Córtex Adrenal

- Mitotano.

Citoquinas

Interferons

- Interferon alfa-2a e alfa-2b.

Fatores Estimuladores de Colônias

- Fator estimulador de colônias de granulócitos.
- Fator estimulador de colônias de granulócitos-Monócitos.

Interleucinas

- Interleucina 2 recombinante.

Agentes Diversos

Complexos de Coordenação de Platina

- Cisplatina.
- Carboplatina.
- Oxaliplatina.

Uréia Substituída

- Hidroxiuréia.

Derivado da Metil-hidrazina

- Procarbazina.

Melanina Substituída

- Altretamina.

Adjuvantes de Tratamento

Fatores de Crescimento

- Darbepoetina alfa.
- Eritropoetina.
- Molgramostina.
- Filgrastima.
- Oprelvecina.
- Pegfilgrastima.

Protetores

- Amifostina.
- Mesna.

Antiosteolíticos

- Ácido zoledrônico.
- Clodronato dissódico.
- Pamidronato dissódico.

Analgésicos

- Cetoprofeno.
- Cloridrato de buprenofina.
- Cloridrato de clonidina.
- Codeína.
- Fentanil.
- Maleato de flupirtina.
- Meperidina.
- Metadona.
- Morfina.
- Nalbufina.
- Oxicodona.
- Tenoxicam.
- Tramadol.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Antibióticos

Aminoglicosídeos

- Amicacina.
- Estreptomicina.
- Gentamicina.
- Tobramicina.

Betalactâmicos

- Aztreonam.
- Imipenem.
- Meropenem.

Cefalosporinas de Segunda Geração

- Cefaclor.
- Cefoxitina.
- Cefuroxima.

Cefalosporinas de Terceira Geração

- Cefoperazona.
- Cefotaxima.
- Ceftazidima.
- Ceftriaxona.

Cefalosporinas de Quarta Geração

- Cefepima.
- Cefpiroma.

Estreptograminas

- Quinupristina/dalfopristina.

Fluorquinolona

- Levoflaxacina.

Glicopeptídeos

- Teicoplanina.
- Vancomicina.

Ketolídeos

- Telitromicina.

Macrolídios

- Azitromicina.
- Claritromicina.
- Eritromicina.
- Roxitromicina.

Penicilinas

- Oxacilina.
- Penicilina G.
- Ticarcilina.

Quinolonas

- Ácido nalidíxico.
- Ciprofloxacina.
- Norfloxacina.
- Ofloxacina.
- Pefloxacina.

Sulfonamidas

- Sulfametoxazol + trimetoprima.

Outros Antibióticos e Antifúngicos

- Anfotericina B.
- Cetoconazol.
- Clindamicina.
- Cloranfenicol.
- Fluconazol.
- Gatifloxacina
- Griseofulvina.
- Lincomicina.
- Metronidazol.
- Nitrofurantoína
- Polimixina B.
- Terbinafina.
- Tianfenicol.
- Voriconazol.

Antieméticos

Antidopaminérgicos

- Alizaprida.
- Bromoprida.
- Clorpromazina.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

- Domperidona.
- Droperidol.
- Haloperidol.
- Metoclopramida.

Corticosteróides

- Fosfato dissódico de dexametasona.

Anti-histamínicos

- Difenidramina.
- Prometazina.

Anti-seratoninérgicos

Antagonistas do Receptor 5-HT_3

- Granisetrona.
- Mesilato de dolasetron.
- Ondansetrona.
- Tropisetron.

Outros Medicamentos de Suporte em Oncologia

- Enoxaparina sódica.
- Fitomenadiona.
- Heparina sódica.
- Nadroparina cálcica.

Bibliografia

1. Ayoub AC, Eira Frias MA, Barros MA, Kobayashi RM. Bases de enfermagem em quimioterapia. São Paulo: Lemar, 544 p, 2000.
2. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Calabresi P. Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: Goodman LS, Gilman AG. As bases famacológicas da terapêutica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap. 51, 909-949, 1996.
3. Chu E, Jr De Vita VT. Manual de drogas antineoplásicas — em uso nos EUA - 2001. São Paulo: Andrei.
4. Compêndio médico. Dicionário brasileiro de medicamentos. 34ª ed. São Paulo: Andrei, 990 p, 1999.
5. Dicionário de especialidades farmacêuticas. 29ª ed. Monografias dos medicamentos. Rio de Janeiro 2001/2002.
6. Glossarium de Oncologia. Compêndio de indicações terapêuticas. 7ª ed. São Paulo: Eleá Ciência Editorial, 2002.
7. Guedes MHA. In: Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências farmacêuticas – uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu, 429-447, 2000.
8. Korolkovas A, Burckhalter JH. Química farmacêutica. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 618-648, 1988.
9. Korolkovas A, França FFA. Dicionário terapêutico Guanabara. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Edição 2002/2003.
10. PR VADE-MÉCUM. Soriak, São Paulo, 2002/2003.
11. Schwartsmann G. Oncologia clínica: princípios e prática. Porto Alegre: Artes Médicas, 559 p, 1991.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Capítulo 10

Toxicidade dos Antineoplásicos

Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem definido reação adversa a medicamentos (RAM) como: "Qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não-intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade. Não são consideradas reações adversas a medicamentos os efeitos adversos que aparecem depois de doses maiores do que as habituais/acidentais ou intencionais".

Ainda não existem drogas antineoplásicas que sejam específicas para as células tumorais, pois elas atacam também as células normais do organismo, gerando graves toxicidades e reações adversas.

É preciso mencionar também que as reações adversas ocorrem em caráter de maior ou menor gravidade, precoce ou tardia, aguda ou crônica, cumulativo ou irreversível.

Para os profissionais da equipe multidisciplinar que ainda não estão habituados com tais toxicidades, é preciso informar que podem causar a morte do paciente. Visando a uma abordagem maior sobre elas, seguem abaixo as principais toxicidades, bem como suas principais características e, também, as ações de enfermagem para cada uma delas:

- Toxicidade hematológica.
- Toxicidade gastrointestinal.
- Cardiotoxicidade.
- Hepatotoxicidade.
- Toxicidade pulmonar.
- Neurotoxicidade.
- Disfunção reprodutiva.
- Segunda malignidade.
- Toxicidades vesical e renal.
- Alterações metabólicas.
- Toxicidade dermatológica.
- Reações alérgicas e anafiláticas.

A Tabela 10.1 mostra alguns exemplos de toxicidades dos antineoplásicos, conforme a época que se manifestam após a aplicação.

A orientação ao paciente e familiares sobre tais toxicidades fica a cargo da equipe de enfermagem que deverá ter conhecimentos, além de serem orientados pelo farmacêutico(a) responsável e pelo enfermeiro(a) responsável.

Toxicidade Hematológica

É uma das toxicidades mais importantes das drogas antineoplásicas pelo fato de o tecido hematopoiético apresentar rápida divisão celular.

É necessário uma rigorosa monitoração realizada através do hemograma completo das células do sangue, bem como das plaquetas (Tabela 10.2).

O período que compreende o momento da administração do fármaco até aquele em que se obtêm os menores valores hematológicos é determinado pelo *nadir*.

A recuperação medular segue logo após o *nadir* até atingir valores próximos ao normal (Tabela 10.3).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 10.1
Toxicidades dos Antineoplásicos: Época da Manifestação

*Precoces** *(de 0 a 3 Dias)*	*Imediatos (de 7 a 21 Dias)*	*Tardios (Meses)*	*Ultra-tardios (Meses ou Anos)*
Náuseas	Mielossupressão/granulopenia plaquetopenia anemia	Miocardiopatia devida aos antracíclicos e outros	Infertilidade
Vômitos	Mucosites	Hiperpigmentação e esclerodermia causadas pela Bleomicina	Carcinogênese
Mal-estar	Cistite hemorrágica devida à Ciclofosfamida e Ifosfamida	Alopecia	Mutagênese
Adinamia	Imunossupressão	Pneumonite devida à Bleomicina	Distúrbio do crescimento em crianças
Artralgias	Potencialização dos efeitos das radiações devida à Dactinomicina D, à Doxorrubicina e ao Fluorouracil	Imunossupressão	Seqüelas no Sistema Nervoso Central (SNC)
Agitação		Neurotoxicidade causada pela Vincristina, pela Vimblastina e pela Cisplatina	Fibrose/cirrose hepática devida ao Metotrexato
Exantemas		Nefrotoxicidade devida à Cisplatina	
Flebites			

** Síndrome da toxicidade precoce (Delgado, 1983)*

Tabela 10.2
Valores Normais do Hemograma Completo

Série Branca (Leucograma)	
Contagem de leucócitos:	3,5 a 10,0 x 10^3/mm^3.
Neutrófilos bastonetes:	até 0,84 x 10^3/mm^3.
Neutrófilos segmentados:	1,7 a 8,0 x 10^3/mm^3.
Eosinófilos:	50 a 500/mm^3.
Basófilos:	até 100/mm^3.
Linfócitos:	0,9 a 2,9/mm^3.
Monócitos:	300 a 900/mm^3.

Série Vermelha (Eritrograma)	*Homem*	*Mulher*
Eritrócitos (RBC)	4,5 a 5,9 x 10^6/mm^3	4,0 a 5,2 x 10^6/mm^3
Hemoglobina (HGB)	13,5 a 17,5 g%	12,0 a 16,0 g%
Hematócrito (HTC)	41,0 a 53%	35,0 a 46,0%
Volume Corpuscular Médio (VCM)	80,0 a 100,0 fl	80,0 a 100,0 fl
Hemoglobina Corpuscular Média (HCM)	26,0 a 34,0 pg	26,0 a 34,0 pg
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM)	31,0 a 36,0%	31,0 a 36,0%

Plaquetas
150.000 a 450.000/mm^3

RDW
11,5% a 15,0%

Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini. 2002.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 10.3
Nadir e Recuperação Medular[7,8]

Antineoplásico	*Nadir*	*Recuperação Medular*
BLEOMICINA	10º dia	14º dia
BUSSULFANO	11º-30º dia	25º-54º dias
CARBOPLATINA	14º-21º dia	21º-28º dia
CARMUSTINA	4-6 semanas	
CICLOFOSFAMIDA	Leucopenia: 7º-14º dia	21º dia
CISPLATINA	14º-21º dia	21º-28º dia
CITARABINA	7º-10º dia	2-3 semanas
CLADRIBINA	7º-14º dia	3-4 semanas
CLORAMBUCIL	25º-30º dia	40º-45º dia
DACARBAZINA	21º-25º dia	28º-35º dia
DACTINOMICINA	8º-14º dia	21º-28º dia
DAUNORRUBICINA	10º-14º dia	21º dia
DOCETAXEL	10º dia	14º dia
DOXORRUBICINA	10º-14º dia	21º dia
EPIRRUBICINA	8º-14º dia	21º dia
ESTREPTOZOCINA	7º-14º dia	
ETOPOSIDO	7º-14º dias	16º-20º dia
FLUDARABINA	10º-13º dia	14º-21º dia
FLUOROURACIL	7º-14º dia	16º-24º dia
FOTEMUSTINA	4-6 semanas	
GEMCITABINA	10º-14º dia	21º dia
HIDROXIURÉIA	7º-10º dia	10º-30º dia
IDARRUBICINA	Leucopenia: 10º dia Trombocitopenia: 10-15º dia	Leucopenia: 15º-20º dia Trombocitopenia: 25º dia
IFOSFAMIDA	10º-14º dia	21º dia
IRINOTECANO	7º-10º dia	21º-28º dia
LOMUSTINA	4-6 semanas	60 dias
MECLORETAMINA	7º-10º dia	21º dia
MELFALANO	Leucopenia: 14º dia Trombocitopenia: 10-15º dia	4-6 semanas
MERCAPTOPURINA	10º-14º dia	3 semanas
METOTREXATO	4º-7º dia	2 semanas
MITOMICINA-C	4-6 semanas	6-8 semanas
MITOXANTRONA	10º-14º dia	3 semanas
PACLITAXEL	8º-10º dia	15º-21º dia
PROCARBAZINA	4 semanas. Trombocitopenia é a mais pronunciada	4-6 semanas
RALTITREXATO	8º dia	10º-14º dia
TENIPOSIDO	7º-10º dia	21º dia
TIOGUANINA	10º-14º dia	3 semanas
TIOTEPA	Leucopenia: 7º-10º dia Trombocitopenia: 21º dia	Leucopenia: 21º dia Trombocitopenia: 28º-35º dia
TOPOTECANO	10º-12º dia	15º-21º dia
TRIMETREXATO	Leucopenia: 6º-8º dia Trombocitopenia: 10º-15º dia	Leucopenia: 14º-21º dia
VIMBLASTINA	4º-6º dia	17-24º dia
VINCRISTINA	4º-5º dia	7º a 10º dia
VINORELBINA	7º dia	14º dia

Fonte: Chru E, Jr De Vita VT. Manual de Drogas Antineoplásicas — em uso nos EUA, 2001. São Paulo: ANDREI.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

A leucopenia é a *primeira* alteração sangüínea apresentada, pois os granulócitos têm vida média curta (seis horas)[4].

A plaquetopenia ou trombocitopenia constitui a *segunda* alteração sangüínea perceptível, sendo a vida média das plaquetas de sete a 10 dias[4,7].

Os eritrócitos ou hemácias têm vida-média de 120 dias, fazendo com que a anemia seja a *terceira* alteração do sistema hematopoiético causada por antineoplásicos.

É necessário abordar os diferentes graus de mielodepressão que estão na Tabela 10.4.

Leucopenia

É a mais séria forma de mielodepressão, podendo ocorrer linfopenia (diminuição do número de linfócitos) e granulocitopenia (diminuição de granulócitos, neutropenia), levando a uma diminuição da imunidade celular e humoral desencadeando uma maior susceptibilidade às infecções.

Aminoglutetinida, carmustina, cisplatina, citarabina, clorambucil, dacarbazina, daunorrubicina, dexmazoxano, doxorrubicina, etoposido (60% a 91%), fludarabina, fotemustina (46,3%), gemcitabina (63%), metotrexato, mitomicina-C, vimblastina.

Para uma completa dose de antineoplásicos (100%), é necessário que a contagem de leucócitos esteja superior a 4.000/mm³ ou a de granulócitos maior que 1.500/mm³; no caso de valores menores é preciso uma redução ou, até mesmo, a interrupção do tratamento por mais alguns dias.

A grande complicação está em pacientes neutropênicos (granulócito < 500/mm³) febris e, neste caso, é necessário que se obtenha hemograma completo com contagem de plaquetas, culturas apropriadas (hemocultura, cultura de urina, hemocultura do cateter semi ou totalmente implantado) e antibioticoterapia maciça de amplo espectro de, no mínimo, sete dias até que as contagens de neutrófilos fiquem > 500/mm³.

Neutropenia: cladribina, irinotecano (63,2%), rituximab, topotecano (60%), vinorelbina (> 50%).

Os antibióticos recomendados neste caso acima são:

- Cefalosporina de terceira geração associada ou não a um aminoglicosídeo, em pacientes mais graves; ou
- Vancomicina (em infecções Gram-positivas).

Caso não responda em cinco dias e permanecendo febre de origem desconhecida deve-se pensar em infecção fúngica (usar anfotericina B) ou infecção virótica (usar antivirais).

Destaca-se o uso profilático dos fatores de crescimento hematológico como, por exemplo, a filgrastima ou molgramostina, que reduzem a morbidade e a mortalidade por infeções.

Plaquetopenia ou Trombocitopenia

Diminuição do número de plaquetas.

Tabela 10.4
Graus de Mielossupressão

Toxicidade	*0*	*1*	*2*	*3*	*4*
Leucócitos ($10^3/mm^3$)	≥ 4	3 a 3,9	2 a 2,9	1 a 1,9	< 1
Plaquetas ($10^3/mm^3$)	> 100	75 a 99	50 a 74,9	25 a 49,9	< 25
Hb (g/dl)	> 11	9,5 a 10,9	8 a 9,4	6,5 a 7,9	< 6,5
Granulócitos ($10^3/mm^3$)	≥ 2	1,5 a 1,9	1 a 1,4	0,5 a 0,9	< 0,5
Hemorragia (clínica)	Ausente transfusão	Leve, sem unidades/episódio	Importante, 1 a 2	Importante, 3 a 4 unidades/episódio	Maciça, > 4 unidades/ episódio
Infecção	Ausente	Leve	Moderada	Grave	Potencialmente fatal

Fonte: Bonassa, EMA. Enfermagem em terapêutica oncológica. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, p. 93, 2000.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Há grave risco de sangramento quando o nível de plaquetas está menor que 50.000/mm³ e um risco iminente quando cai para 20.000/mm³, podendo ocorrer hemorragias cerebral, gastrointestinal e/ou do trato respiratório.

Carmustina, cisplatina, clorambucil, daunorrubicina, dexrazoxano, doxorrubicina, etoposido, fludarabina, fotemustina (40,3%), gemcitabina (36%), interleucina-2r, irinotecano, lomustina, metotrexato, mitomicina-C, oxaliplatina, raltitrexato (4%), topotecano (26%), vinorelbina (leve a moderada).

Quando > 100.000/mm³, é possível a administração total do antineoplásico (100%). Já níveis inferiores há uma necessidade de redução ou interrupção do tratamento por alguns dias e/ou transfusão de sangue. Pode-se administrar oprelvecina, que serve para prevenir trombocitopenia grave e reduzir as transfusões de plaquetas após quimioterapia mielossupressiva em pacientes com neoplasias malignas não-mielóides.

Na Tabela 10.5 podemos observar a intensidade da neutropenia e trombocitopenia de alguns antineoplásicos.

Anemia

Redução da concentração de glóbulos vermelhos ou eritrócitos.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a anemia existe quando o nível de

Tabela 10.5
Intensidade da Neutropenia e Trombocitopenia de Alguns Antineoplásicos[5,7,8]

Antineplásico	*Neutropenia*	*Trombocitopenia*
BLEOMICINA	Rara	Rara
BUSSULFANO	Acentuada	Acentuada
CARBOPLATINA	Acentuada	Acentuada
CARMUSTINA	Acentuada	Acentuada
CLORAMBUCIL	Moderada	Moderada
CICLOFOSFAMIDA	Moderada	Leve
CISPLATINA	Moderada	Moderada
CITARABINA	Moderada	Moderada
DACARBAZINA	Leve	Leve
DOXORRUBICINA	Acentuada	Acentuada
ETOPOSIDO	Moderada	Leve
FLUDARABINA	Moderadamente severa	Moderadamente severa
FLUOROURACIL	Leve	Leve
IDARRUBICINA	Moderadamente severa	Moderadamente severa
IFOSFAMIDA	Moderada	Leve
LOMUSTINA	Acentuada	Acentuada
MELFALANO	Moderadamente severa	Moderadamente severa
METOTREXATO	Moderadamente severa	Moderadamente severa
MITOMICINA-C	Rara	Rara
MITOXANTRONA	Moderada	Acentuada
PACLITAXEL	Acentuada	Acentuada
TENIPOSIDA	Moderada	Moderada
VINCRISTINA	Leve	Leve

Fonte: Baquiran DC, Gallagher J. Cancer chemotherapy handbook, 1st ed. Lippincott, 1998.
Burke MB, Wilkers GM, Ingeersen K. Cancer chemoterapy — a nursing process approach. 2ª ed. Jones and Bartlett Publishers, 1996.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

hemoglobina é inferior a 13 g/dl nos homens e a 12 g/dl nas mulheres.

Causas da anemia em pacientes com câncer:

- Déficit nutricional.
- Invasão tumoral da medula.
- Tratamento radioterápico e/ou cirúrgico.
- Tratamento quimioterápico.

Antineoplásicos que provocam anemia: bicatulamida (7%), cisplatina, cladribina, dacarbazina, daunorrubicina, docetaxel, fludarabina (60%), gemcitabina, interferon, interleucina-2r, irinotecano (60,5%), metotrexato, paclitaxel, raltitrexato (19%), rituximab, topotecano (40%), vincristina.

Toxicidade Gastrointestinal

Náuseas e Vômitos[7]

Náuseas e vômitos são as manifestações mais freqüentes em pacientes recebendo quimioterapia. Vários fatores interferem na susceptibilidade do paciente em apresentar náuseas e vômitos como: ansiedade, sexo (as mulheres são mais propensas), experiência prévia e ingestão de álcool. As variações na dose e via de administração também alteram o perfil emético de cada agente antineoplásico.

Haskell (1990) afirma que "o ato do vômito é um processo bastante complexo que envolve áreas do sistema nervoso central e do trato gastrointestinal. Duas zonas do encéfalo estão envolvidas: o centro do vômito (localizado na formação reticular lateral do tronco) e a zona quimiorreceptora ativadora (CTZ) localizada no bulbo. Quando estimulado por substâncias presentes no líquor e no sangue o CTZ envia estímulos para o centro do vômito, que também é estimulado pelo sistema vestibular, estruturas corticais e vísceras e inicia-se o processo do vômito".

O que determina o potencial emetogênico da droga citostática ainda não é bem conhecido, uma vez que estas não podem ser quimicamente relacionadas e não apresentam o mesmo mecanismo de ação.

A Tabela 10.6 apresenta os antineoplásicos emetogênicos.

Podemos classificar os episódios de náusea/vômito em:

- **Agudos:** forma mais comum de êmese relacionada a quimioterapia. Os episódios ocorrem durante as primeiras 24 horas após a quimioterapia, usualmente entre duas a seis horas após a infusão.
- **Tardios:** os episódios têm início após 24 horas da administração do agente citostático. Ocorre em cerca de 20%-90% dos pacientes tratados com cisplatina.
- **Antecipatórios:** alguns pacientes apresentam náusea/vômitos antes mesmo da administração do quimioterápico, o que é considerado uma resposta condicionada à ansiedade, medo ou está relacionado a experiências prévias, em que o quadro não foi completamente controlado.

O manejo destes efeitos adversos abrange não somente uma terapêutica medicamentosa adequada, mas o cuidado com as alterações que podem ser desencadeadas por náusea/vômito, como desidratação, distúrbios de eletrólitos e alterações do estado nutricional.

É fundamental que o paciente seja avaliado para se determinar o tipo de náusea, a intensidade, a duração e os fatores que desencadeiam os episódios de vômito, bem como as características e o volume do material eliminado.

Na escolha da terapia antiemética, devem ser levados em conta a dose de quimioterápico, as características pessoais do paciente, a susceptibilidade a vômito e o grau de ansiedade.

Na Tabela 10.7 listamos os antieméticos mais freqüentemente empregados e uma descrição do modo de ação[4,7,12,23].

No manejo de pacientes com náuseas e vômitos pela equipe de enfermagem é importante que o ambiente seja mantido tranqüilo, sem ruídos excessivos e trânsito intenso de pessoal e que a equipe consiga detectar crenças negativas relativas ao tratamento que podem gerar ansiedade e desencadear o vômito e a náusea.

Mucosite ou Estomatite[4,7,12,23]

Refere-se à inflamação generalizada das membranas mucosas, principalmente do trato gastrointestinal, associado ao tratamento quimioterápico. É caracterizada por hiperemia, edema, dor, ulcerações, alterações na produção de saliva e podem ocorrer hemorragias e infecções associadas ao quadro. Quando na cavidade oral, é chamada de estomatite.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 10.6
Antineoplásicos Emetogênicos[4,7,12,25,54]

Incidência	*Antineoplásico*
MUITO SEVERA (> 90%)	Carmustina (> 250 mg/m²) Ciclofosfamida (> 1.500 mg/m²) Cisplatina (≥ 50 mg/m²) Citarabina (1 grama) Dacarbazina (500 mg) Dactinomicina Lomustina Mecloretamina Melfalano (alta dose) Pentostatina
SEVERA (60% a 90%)	Amifostina (> 500 mg/m²) Bussulfano (> 4 mg/dl) Carboplatina Carmustina (≤ 250 mg/m²) Ciclofosfamida (750-1.500 mg/m²) Cisplatina (< 50 mg/m²) Citarabina (> 1 grama/m²) Dacarbazina (< 500 mg) Dactinomicina-D Daunorrubicina Doxorrubicina (> 60 mg/m²) Epirrubicina (> 90 m/m²) Etoposido (alta dose) Idarrubicina Ifosfamida Lomustina (< 60 mg) Melfalano (> 50 mg/m²) Metotrexato (> 1.000 mg/m²) Procarbazina (oral)
MODERADA (30% a 60%)	Altretamina Ciclofosfamida (≤ 750mg/m²) Ciclofosfamida (oral) Citosina Doxorrubicina (entre 20 mg a 60 mg/m²) Epirrubicina (≤ 90mg/m²) Fluorouracil (altas doses) Idarrubicina Ifosfamida Interleucina-2 (12 a 15 milhões unidades/m²) Irinotecano Metotrexato (250 mg a 1.000 mg/m²) Mitoxantrona (< 15 mg/m²) Oxaliplatina (> 75 mg/m²) Teniposido Vimblastina
BAIXA (10% a 30%)	Capecitabina Citarabina (100-200 mg/m²) Daunorrubicina Docetaxel Doxorrubicina (20 mg) Etoposideo Fluorouracil (< 1.000 mg/m²) Gemcitabina Mercaptopurina Metotrexato (50 mg - 250 mg/m²) Mitomicina-C Paclitaxel Temozolamida Topotecano

Continua.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Continuação

Incidência	*Antineoplásico*
MUITO BAIXA (< 10%)	Agentes hormonais Asparaginase Bleomicina Bussulfano Cladribina Clorambucil (oral) Esteróides Fludarabina Hidroxiuréia Imatinib Interferon alfa Melfalano Metotrexato (≤ a 50 mg/mm^2) Rituximab Tioguanina (oral) Vimblastina Vincristina Vinorelbina

Primariamente, observa-se um aumento da sensibilidade à deglutição inicialmente de sólidos e depois a líquidos. Este quadro normalmente se desenvolve entre dois e 10 dias após o tratamento com agentes citostáticos. Tal efeito adverso decorre da ação dos agentes quimioterápicos sobre as células do epitélio de revestimento do trato gastrointestinal, que como já foi mencionado possuem acelerada reciclagem e, portanto, são sensíveis à ação dos antineoplásicos.

Ocorre atrofia do epitélio com destruição e descamação das células da mucosa, formando úlceras aftosas, que podem progredir para descamação maciça da mucosa, aumentando a probabilidade de desenvolvimento de infecções secundárias. Aproximadamente 45% dos pacientes submetidos à quimioterapia desenvolvem mucosite em graus variáveis. Dos agentes freqüentemente associados a este quadro, temos: bleomicina, metrotexato, ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, daunoblastina, fluorouracil.

A toxicidade para mucosa varia de acordo com o agente, a dose utilizada, o tempo de administração e a utilização concomitante de antibióticos que alteram a flora bacteriana.

A mucosite leva à dor e sensação de queimação na mucosa, associada a disfagia, dificuldades na comunicação e na higienização da cavidade oral e diarréia. Não existe até o momento medidas preventivas, mas alívio dos sintomas e prevenção de infecções secundárias e sangramentos.

Vários são os estudos com medidas para alívio dos sintomas, redução da severidade e intensidade da mucosite através do uso de medidas e substâncias que diminuiriam o impacto do agente citostático sobre o epitélio do trato gastrointestinal. Dentre estes, destacamos a ingesta de gelo durante a infusão do agente quimioterápico com finalidade de produzir vasoconstrição e diminuir a quantidade do agente que chega à mucosa, porém Kline (1986) ressalta a possibilidade de permanência de células neoplásicas na microcirculação, o que contra-indica o procedimento para doenças hematológicas malignas.

Os objetivos do tratamento do quadro de mucosite consistem em:

- Prevenir infecções secundárias e sangramento.
- Alívio dos sintomas.
- Manutenção da integridade da mucosa.

Acredita-se que os antineoplásicos possuem um efeito estomatotóxico direto (nível celular) e indireto (deve-se a mielodepressão).

Orientações Gerais

- Avaliar diária e cuidadosamente a cavidade oral, incluindo língua, mucosa oral, dentes, saliva, condições de higiene oral e registrar em impresso apropriado.
- Estimular a higiene oral com creme dental e escova com cerdas especiais de seda.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 10.7
Antieméticos: Descrição e Exemplos[4,7,12,23]

Antiemético	*Descrição*	*Exemplos*
Análogos das benzamidas	Agem por supressão do CTZ, bloqueando os receptores dopaminérgicos, acelerando o esvaziamento gástrico por aumento do peristaltismo e prevenindo a estase gástrica, responsáveis pelo reflexo do vômito	Metoclopramida para vômito agudo: • 2-3 mg/kg, EV, 30 minutos antes da quimioterapia e duas horas após Metoclopramida para vômito tardio: • 20 mg ou 0,5 mg/kg, VO, duas a três vezes ao dia Alizaprida: • 3 ampolas ou comprimidos por dia.
Antagonistas da serotonina ($5\text{-}HT_3$)	Atuam sobre os receptores da serotonina impedindo sua ação, diminuindo desta forma a estimulação vagal relacionada ao reflexo do vômito	Ondansetrona: • 32 mg, EV, 30 minutos antes da quimioterapia, ou • Uma dose única de 8 mg através de injeção intravenosa lenta imediatamente antes da quimioterapia, ou • Uma dose de 8 mg através de injeção intravenosa lenta imediatamente antes da quimioterapia, seguida de duas doses intravenosas adicionais de 8 mg, duas e quatro horas após, ou através de uma infusão contínua de 1mg/hora por até 24 horas. • 8 mg, VO, de oito em oito horas Granisetrona: • 3 mg por infusão intravenosa durante 15-30 minutos antes do início da terapia citostática ou radioterapia. • 1 mg, VO, 2 vezes por dia (a primeira uma hora antes da quimioterapia e a segunda, 12 horas após). Tropisetron: • Crianças acima de 2 anos: 0,2 mg/kg, até a dose máxima diária de 5mg 1º dia: Endovenosa. 2º dia ao 6º dia: Via oral pela manhã ou uma hora antes da ingestão de alimentos. • Adultos: 1º dia: Endovenosa. 2º dia ao 6º dia: Via oral pela manhã ou uma hora antes da ingestão de alimentos.
Fenotiazínicos	Agem por supressão ou bloqueio do impulso no CTZ, deprimindo o centro do vômito e inibindo a estimulação vagal do trato gastrointestinal. Eficácia menor que a metoclopramida e os antagonistas da serotonina ($5\text{-}HT_3$).	Cloridrato de clorpromazina: • 10 a 30 mg, EV, a cada três a quatro horas. Cloridrato de prometazina: • 10 a 25 mg, a cada quatro a seis horas.

Continua

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Continuação

Antiemético	*Decrição*	*Exemplos*
Butirofenonas	São neurolépticos e agem por supressão do CTZ, bloqueando os receptores de dopamina, reduzindo os estímulos vestibulares, diminuindo a agitação, a ansiedade e produzindo sedação. Não oferecem proteção efetiva em pacientes que recebem antineoplásicos com potencial emético severo (> 90%)	Haloperidol: • 1 a 3 mg a cada duas a seis horas. Droperidol: • 0,5 a 2,5 mg a cada três a quatro horas.
Canabinóides	Utilizado em pacientes que apresentam náusea/vômito refratário ao tratamento usual, principalmente nos pacientes jovens. É o componente ativo da maconha. O mecanismo exato de ação da droga como antiemético é desconhecido, mas existem alguns estudos que afirmam que deprime o CTZ	Dronabinol: • 5 a 10 mg, VO, a cada quatro horas
Glicocorticosteróides	O mecanismo de ação não foi totalmente esclarecido. São freqüentemente utilizados em combinações com metoclopramida. Estudos realizados por Allan *et al.* (1984) e Strum *et al.* (1984) demonstraram que os esteróides aumentam a eficiência da metoclopramida. Como agente único são efetivos em antineoplásicos menos emetogênicos. Possui atividade antiemética leve.	Dexametasona: • 10 a 20 mg, EV, 30 minutos antes da quimioterapia, se necessário repetir a cada quatro a seis horas, ou • 4 mg, VO, de quatro em quatro horas, iniciando uma a oito horas antes da quimioterapia.
Benzodiazepínicos	Agem por depressão do sistema nervoso central, reduzindo a ansiedade (ansiolíticos) e ocasionando amnésia temporária, especialmente dos efeitos colaterais dos antineoplásicos	Lorazepam: • Oral ou sublingual: 0,5 a 2 mg, 30 minutos antes da quimioterapia. • Endovenosa: 1 a 2 mg em dose única, não excedendo 3 mg. Diazepam: • 2 a 4 mg antes da quimioterapia, se necessário repetir a cada seis horas
Anti-histamínicos	Possuem ação antiemética leve. São empregados em associação a antieméticos para prevenir reações extrapiramidais induzidas por metoclopramida e outros	Dimenidrato: • *Adultos:* 50 a 100 mg ou 5 mg/kg, EV ou VO, a cada quatro horas. Não exceder 400mg/dia. • *Crianças*: 1,25mg/kg, EV ou IM, a cada seis horas não podendo exceder a dose de 300mg/dia. Ou 5 mg/kg/dia, VO, em quatro doses divididas, não podendo exceder a dose de 300mg/dia • Diminui a estimulação vestibular. Difenidramina: • Potencial antiemético menor. • 25 a 50 mg, VO, a cada três a quatro horas, ou • 12,5 a 50 mg ou 5 mg/kg/dia, EV ou IM, a cada três a quatro horas • Máximo: 400 mg/kg (adultos) e 300 mg/kg (crianças)

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

- Orientar o paciente a iniciar bochechos com soluções salinas (cloreto de sódio 0,9%) ou soluções alcalinas (bicarbonato de sódio 3%) antes mesmo do aparecimento dos sintomas.
- Orientar o paciente para abstenção do tabaco e fumo.
- Oferecer soluções de nistatina para bochechos e gargarejos, com a intenção de prevenir a monilíase.
- Atenção especial nos pacientes neutropénicos com mucosite.
- Promover hidratação labial com manteiga de cacau ou cremes à base a vaselina;
- Promover alívio da dor com uso de soluções tópicas como a lidocaína viscosa usada de l0 a 15 minutos antes das refeições.
- Informar a equipe médica a evolução do quadro de mucosite, pois muitas vezes se faz necessário o uso de analgésicos sistêmicos mais potentes para o alivio da dor.
- Empregar medidas de conforto com uso de agentes tópicos como antiácidos, pasta oral (orobase), cloridrato de declomina, etc.
- Desenvolver meios de comunicação alternativos quando a comunicação estiver comprometida.
- Evitar traumatismos na mucosa que poderiam levar ao sangramento, instruindo o paciente a abolir o fio dental e realizar a higiene de forma cuidadosa.
- Adequar a alimentação no que se refere a consistência, temperatura e tipo de alimentos.
- Oferecer líquidos e alimentos pastosos à temperatura ambiente, de sabor suave e livre de alimentos ácidos ou condimentos.
- Radioterapia também pode provocar mucosite quando a cabeça e o pescoço são irradiados.

Alterações do Apetite (Anorexia)

Um dos efeitos adversos de alguns agentes quimioterápicos. Pode ser relacionada à náusea e vômito, à própria doença, resultante de medicamentos utilizados, desconforto devido a mucosite, entre outros. A redução na ingesta alimentar compromete o estado nutricional, o perfil imunológico e pode levar à caquexia.

Anastrozol (17%), asparaginase (40% a 50%), bleomicina, citarabina, cladribina (17%), etoposida (10% a 13%), fludarabina (7%), idarubicina (70%), interferon, irinotecano, octreotida, topotecano (19%), raltitrexato (27%), temozolonida (11%), tioguanina, vinorelbina.

As alterações nos níveis hormonais, as alterações do metabolismo da glicose e de ácidos graxos, associadas a alterações do peristaltismo gastrointestinal levam à sensação de plenitude gástrica, mesmo com pequenas quantidades de alimentos, desencadeando a diminuição da ingesta de alimentos (DeWys, 1979). Além disso, alguns agentes citostáticos podem levar a alterações do paladar, como a cisplatina, mecloretamina e paclitaxel, produzindo aversão a alguns alimentos, gosto metálico na boca e diminuição do paladar para o sabor dos alimentos.

Constipação[4,7,12,23]

Pode ser definida como a passagem irregular de fezes sólidas, associada a dor abdominal e retal. No paciente oncológico pode ser relacionada aos agentes opiáceos, uso de antiácidos, imobilidade, desidratação e anormalidades metabólicas. Alguns quimioterápicos como vimblastina, mitomicina-C e temozolomida também podem alterar o funcionamento intestinal. Normalmente, a obstipação resulta de uma combinação de fatores como a diminuição dos movimentos peristálticos do trato gastrointestinal, diminuição da sensibilidade à distensão anorretal, incapacidade de relaxamento esfincteriano ou aumento na contração esfincteriana, alterações metabólicas, diminuição da ingesta de fibras e redução de atividades físicas.

Pode ocorrer em graus diferentes, de leve a grave. Na maioria dos casos, os pacientes podem apresentar graus leve e moderado, porém alguns dos pacientes desenvolvem obstipação crônica ou severa.

Diarréia

Aumento da freqüência, volume e conteúdo líquido nas fezes, diferente do padrão habitual de eliminação intestinal. Pode ou não ser acompanhada de dor abdominal e cólicas. Setenta e cinco por cento dos pacientes em tratamento com antineoplásicos apresentam diarréia[19].

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Vários são os fatores no paciente e tratamento oncológico que podem desencadear esta alteração, tais como ansiedade, infecções, alterações na dieta, mucosite e agentes antineoplásicos, dentre eles citarabina, fluorouracil (mais freqüente), hidroxiuréia, metotrexato, dactinomicina, irinotecano, topotecano, irinotecano + oxaciplatina, capecitabina, cisplatina + docetaxel, fluorouracil + leucovorina altas doses. Docetaxel isolado (40,6%), mitotano (20%), raltitrexato (37%), tioguanina, teniposida (33%), topotecano (42%), trastuzumab (27%), gemcitabina (8% a 31%), idarrubicina (20% a 73%), interferon (30% a 40%).

O trato gastrointestinal é composto de células com acelerada reciclagem, portanto vulneráveis à ação dos agentes quimioterápicos. Em razão da destruição celular da mucosa intestinal, ocorre descamação de células, levando à irritação e alterações de motilidade, o que produz diarréia.

Na Tabela 10.8 observamos a avaliação da diarréia.

São observados três mecanismos para a evolução da diarréia:

- *Osmótico*: por inadequação na absorção de substâncias e água na luz intestinal, aumentando o volume líquido das fezes.
- *Secretório*: causado pela secreção excessiva de fluidos e eletrólitos pela mucosa intestinal. Mecanismo usual causado por infecções por *Escherichia coli* e *Clostridium difficile*.
- *Alterações de motilidade*: resultando em dor e urgência em evacuar.

A Tabela 10.9 relaciona os alimentos permitidos e proibidos no controle da diarréia.

Cardiotoxicidade

De modo geral, as drogas antineoplásicas cardiotóxicas possuem dois tipos de cardiotoxicidade: aguda (no momento da administração) ou crônica (alguns dias depois da administração ou semanas, meses ou anos).

Antineoplásicos envolvidos: capecitabina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, ifosfamida, mitoxantrona, paclitaxel, rituximalo.

Sinais e Sintomas da Toxicidade Cardiológica Aguda[7]

- Anormalidades de pulso e pressão arterial decorrentes de alterações eletrocardiográficas transitórias (taquicardia sinusal, alterações nas ondas T e ST, contração ventricular prematura).
- Queixa de mal-estar, palpitação e falta de ar.

Toxicidade Cardiológica Crônica[7]

Sinais e sintomas de cardiomiopatia e insuficiência cardíaca congestiva, tais como:

- Tosse não-produtiva.
- Dispnéia e ortopnéia.
- Estertores pulmonares.
- Estase de jugular.
- Edema de extremidades (principalmente pés).
- Cianose.
- Diminuição da amplitude do pulso periférico.
- Taquicardia.
- Alterações mentais (confusão, agitação, torpor).
- Cardiomegalia.
- Hepatomegalia.
- Diminuição da fração de ejeção ventricular.
- Alterações eletrocardiográficas: diminuição da amplitude do complexo QRS e alterações nas ondas ST e T.

Tabela 10.8
Avaliação da Diarréia[7]

Grau Zero	*Grau Um*	*Grau Dois*	*Grau Três*	*Grau Quatro*
Ausente	Aumento de duas a três evacuações/dia em relação ao pré-tratamento	Aumento de quatro a seis evacuações/dia ou evacuações noturnas ou cólica moderada	Aumento de sete a nove evacuações/dia ou incontinência ou cólicas intensas	Aumento de 10 ou mais evacuações/dia ou diarréia fracamente sanguinolenta ou necessidade de suporte parenteral

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 10.9
A Dieta No Controle Da Diarréia[7]

Classificação	*Alimentos Permitidos*	*Alimentos Proibidos*
Bebidas Pães e cereais	Leite gelado, desnatado ou semidesnatado, leite fervido. Soro do leite Chá. Soda. Gatorade®.	Café. Licor. Suco de frutas. Leite com chocolate ou cacau.
Amido	Pão branco, bolo, bolacha cream crackers, donuts simples, torradas, farinha de trigo, arroz, farinha de cereais, milho e arroz e farinha de aveia temperada.	Pães e bolachas de farinha de trigo ou de centeio integral, cereais integrais (farelo e germe de trigo integral).
Vegetais	Batata, espaguete, macarrão, talharim (sem molho de tomate), arroz branco. Cenouras cozidas, abóbora, ervilha, vagem de feijão (bem cozidos).	Batata-doce, casca de batata, arroz integral, pizza. Todos os vegetais não-cozidos (especialmente repolho, couve-flor e rabanete).
Frutas	Purê de maçã, maçã cozida, maçã crua com casca, bananas.	Todas as outras frutas cruas ou suco.
Carnes e substitutos da carne	Frango (cozido, grelhado, assado sem pele ou gordura), carne bovina, ovos, queijo, vitela, presunto, carne de cordeiro e de porco, peixe (carne branca), mariscos enlatados ou bem lavados.	Carnes duras, cartilaginosas, embutidos, pele de frango, pato ou peru, creme de amendoim, frutos do mar frescos.
Miscelânea	Caldos, sopas, consommé, sal, açúcar, mel, gelatina, pudim de arroz, tapioca, manjar branco.	Todos os temperos e condimentos (com exceção do sal), doces de frutas, picles, pipoca, azeitonas, coco, nozes, castanhas, amêndoas, sementes secas.

- Alterações nas enzimas cardíacas e nos eletrólitos.

Um dos fatores que aumentam a incidência desta toxicidade é a *dose cumulativa* (dose total de droga cardiotóxica recebida pelo paciente). A dose cumulativa para os antracíclicos está na Tabela 10.10.

Outros Fatores Relacionados à Incidência de Toxicidade Cardiológica

- Esquema de aplicação.
- Idade.
- Doença cardíaca preexistente.
- Associação de drogas.
- Radioterapia prévia ou concomitante.
- Sensibilidade individual.

Ciclofosfamida também está relacionada com toxicidade cardiológica, principalmente em altas dose (90 a 270 mg/kg) com danos no miocárdio.

Relatos de isquemia miocárdica em pacientes com uso de fluorouracil.

Daunorubicina (ICC ireversível).

McGuire *et al.* (1991) descreveram arritmias cardíacas após a utilização de paclitaxel, oito horas após a infusão do agente.

Tratamento: uso de digitálicos e diurético. Controle rigoroso das aplicações dos antineoplásicos cardiotóxicos para não exceder a dose máxima cumulativa permitida (Tabela 10.10). Usar laxativos, se necessário, para diminuir o trabalho cardíaco.

Realizar monitorização periódica da fração de ejeção cardíaca. Início do tratamento, após três ciclos e no final do tratamento.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Eletrocardiograma e ecocardiograma também devem ser realizados no início do tratamento.

Na Tabela 10.11 podemos observar as complicações cardiovasculares decorrentes do uso de antineoplásicos.

Hepatotoxicidade

Na Tabela 10.12 podemos observar os antineoplásicos hepatotóxicos conforme Tenenbaum.

Sinais e Sintomas de Hepatotoxicidade

- Icterícia (de pele e conjuntivas).
- Fezes de coloração clara.
- Anorexia.
- Náusea.
- Prurido.
- Urina de coloração escura.
- Dor no quadrante superior direito do abdome.
- Hepatomegalia.
- Aumento da circunferência abdominal.
- Ascite.
- Alterações mentais (letargia, confusão, desorientação, coma).
- Asterixe (tremor nas mãos).
- Alterações laboratoriais:
  - — Elevação das enzimas hepáticas (TGO, TGP, fosfatase alcalina, LDH)
  - — Hiperbilirrubinemia (aumento das bilirrubinas).

Tabela 10.10
Dose Máxima Cumulativa dos Principais Antineoplásicos Cardiotóxicos[7]

Antineoplásicos	*Dose Máxima Cumulativa*
Doxorrubicina	550 mg/m². 450 mg/m² para pacientes irradiados na região torácica e/ou tratamento com ciclofosfamida e/ou hipertensão e/ou doença cardíaca.
Daunorrubicina	600 mg/m². 459 mg/m² para pacientes irradiados na região torácica e/ou tratamento com Ciclofosfamida e/ou hipertensão e/ou doença cardíaca. 300 mg/m² para crianças.
Epirrubicina	900 a 1.100 mg/m².

Tabela 10.11
Complicações Cardiovasculares Decorrentes do Uso de Antineoplásicos[7]

Complicações	*Antineoplásicos*
Associados à depressão (falência) do miocárdio	Doxorrubicina; Idarrubicina; Epirrubicina; Daunorrubicina; Ciclofosfamida; interferon-alfa. Mitoxantrona.
Associados à isquemia	Fluorouracil; Vimblastina; Vincristina; Bleomicina; Cisplatina; Modificadores da resposta biológica como a Interleucina-2r.
Associados à hipotensão	Interleucina-2r.
Associados à conhecida ou suspeita toxicidade cardíaca	Paclitaxel Bleomicina Dactinomicina-D Ciclofosfamida e Ifosfamida Mitomicina-C

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 10.12 Antineoplásicos Hepatotóxicos	
• Asparaginase	• Buserelina
• Bussulfano	• Carmustina
• Ciclofosfamida	• Cisplatina
• Citarabina	• Clorambucil
• Dacarbazina	• Daunorrubicina
• Docetaxel	• Doxorrubicina
• Etoposida	• Hidroxiuréia
• Ifosfamida	• Interleucina-Zr
• Lomustina	• Mercaptopurina
• Metotrexato	• Mitomicina-C
• Mitoxantrona	• Paclitaxel
• Estreptozocina	• Tioguanina
• Vimblastina	• Vincristina
• Tiotepa	

— Hipoalbuminemia (diminuição da albumina).

— Elevação do tempo de atividade de protrombina (TAP).

— Diminuição do fibrinogênio.

Observando estes sinais e sintomas mencionados acima é preciso suspender ou reduzir a administração do antineoplásico conforme descrito na Tabela 10.13.

Nos antineoplásicos hepatotóxicos, como, por exemplo, metotrexato, mercaptopurina e asparaginase realizar dosagens de enzimas hepáticas (TGO, TGP, LDH e fosfatase alcalina), TAP (tempo de atividade de protrombina), fibrinogênio, albumina sérica e bilirrubinas.

Observar sinais precoces da doença venooclusiva hepática (VOD), principalmente em doses altas de bussulfano, ciclofosfamida e dacarbazina. O tratamento seria:

- Administração de albumina humana.
- Diuréticos.
- Dopamina (dose renal de 1 a 3 mcg/kg/minuto).
- Restrição do aporte protéico.
- Suporte emocional.
- Uso de drogas como a pentoxifilina e o alprostadil.

Toxicidade Pulmonar

A toxicidade pulmonar pode ocorrer em alguns pacientes em regime quimioterápico. Pode ocorrer de forma aguda ou crônica, desenvolvendo-se em dias, semanas, meses ou anos após a utilização dos agentes.

Os agentes mais freqüentemente associados a toxicidade pulmonar são:

- Bleomicina (principal).
- Bussulfano.
- Carmustina (fatal e irreversível. Dois por cento a 30% de incidência).
- Ciclofosfamida.
- Citarabina.
- Clorambucil.
- Gemcitarabina.
- Metrotexato.
- Mitomicina-C.
- Mitoxantrona.
- Nitrosuréias.
- Procarbazina.
- Vimblastina.
- Vincristina.

Além disso, pacientes tabagistas, pacientes com idade superior a 70 anos, oxigênio em altas concentrações por tempo prolongado, com insuficiência hepática e/ou renal, tratamento com mais de uma droga tóxica para o pulmão ou aqueles com história de doença pulmonar anterior (DPOC, tuberculose, asma) são mais propensos a desenvolver estas alterações.

Sinais e Sintomas da Toxicidade Pulmonar

- Anorexia.
- Cianose.
- Confusão mental (pode indicar hipóxia).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 10.13
Modificações nas Dosagens de Antineoplásicos de acordo com o Grau de Disfunção Hepática

	Porcentagem da Dose Recomendada			
Droga	*BILI. = 1,5 e TGO = 60*	*BILI. = 1,5-3,0 e TGO = 60-80*	*BILI. = 3,1-5,0 e TGO = 180*	*BILI. ≥ 5,0 TGO > 180*
CICLOFOSFAMIDA	100	100	75	0
DAUNORRUBICINA	100	75	50	0
DOCETAXEL	100	0	0	0
DOXORRUBICINA	100	50	25	0
ETOPOSIDA	100	50	25	0
FLUOROURACIL	100	100	100	0
FLUTAMIDA	100	100	Reduzir	Reduzir
IDARRUBICINA	100	75	50	0
METOTREXATO	100	100	75	0
MITOXANTRONA	100	100	75	75
PACLITAXEL	100	50	25	0
TENIPOSIDA	100	50	25	0
TIOGUANINA	100	100	100	0
TRETINOÍNA	100	100	75	0
VIMBLASTINA	100	50	0	0
VINCRISTINA	100	50	0	0
VINORELBINA	100	50	25	0

Fonte: Chu E, Jr De Vita VT. Manual de drogas antineoplásica — em uso nos EUA — 2001. São Paulo: ANDREI. Rosenthal S et al. *Medical care of the cancer patient. W.B. Saunders Company, 1987.*

- Dispnéia.
- Estertores pulmonares.
- Expansão torácica incompleta ou assimétrica.
- Fadiga.
- Febre.
- Ortopnéia.
- Taquipnéia.
- Tosse não-produtiva.

Alterações Laboratoriais

- Níveis baixos de hematócrito e hemoglobina.
- Leucopenia ou leucocitose.
- Eosinofilia (metotrexato).
- Alcalose respiratória.
- Níveis baixos de pO_2.
- Radiografia de tórax normal ou com infiltrado intersticial intra-alveolar difuso.
- Diminuição da capacidade vital e de difusão das provas de função pulmonar.
- Biópsia pulmonar revela fibrose intersticial com descamação epitelial atípica, inflamação nodular, hialização ou fibrose.

Na Tabela 10.14 podemos observar a incidência de toxicidade pulmonar, bem como sua

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

relação de dependência com a dose e o início após a terapia. Mostra também o tipo de reação.

Já a Tabela 10.15 observa-se a resposta dos pulmões às drogas citostáticas.

Neurotoxicidade

A neurotoxicidade é um efeito associado à administração de alguns agentes antineoplásicos.

A toxicidade neurológica ocorre com mais freqüência após o uso de asparaginase e fármacos pertencentes ao grupo dos alcalóides da vinca, vincristina e vimblastina, e podem ocorrer também com outros antineoplásicos (mitotano, oxaliplatina, paclitaxel, estreptozocina e vinorelbina).

Aparece meses ou anos após o tratamento.

Na Tabela 10.16 temos a relação de antineoplásicos neurotóxicos e seus efeitos.

Sinais e Sintomas da Neurotoxicidade

Podem ser classificados em dois grupos: anormalidades centrais (Tabela 10.17) e periféricas (Tabela 10.18).

Podem ser leves e transitórios ou severos, com alterações significantes e risco de mortalidade.

Fatores que Podem Interferir na Incidência e Severidade da Neurotoxicidade

- Dose.
- Via de administração.
- Idade.
- Funções hepática e renal.
- Uso concomitante de outros antineoplásicos neurotóxicos.
- Radioterapia concorrente em sistema nervoso central (SNC).

Disfunção Reprodutiva

Alguns agentes causam alterações sobre a reprodução e sexualidade. Estes podem incluir alterações da imagem corporal, do autoconceito, identidade sexual, disfunções gonadais, infertilidade, dentre outros.

Tabela 10.14
Antineoplásicos Associados à Toxicidade Pulmonar[10]

Antineoplásico	*Incidência*	*Dose-dependente*	*Início Após Terapia*	*Tipo de Reação*
BLEOMICINA	1% a 10%	SIM	Dias a meses	Pneumonite aguda; Bronquiolite obliterante; Fibrose pulmonar; Pneumonite alérgica
BUSSULFANO	1% a 10%	SIM	De um a quato anos	Fibrose pulmonar
CARMUSTINA	2% a 30%	SIM	Dois meses a 17 anos	Pneumonite aguda; Fibrose pulmonar
CITARABINA	20%	SIM	Dois a 21 dias (usualmente < seis dias)	Edema pulmonar
MITOMICINA-C	3% a 10%	Possivelmente	Duas a seis semanas	Pneumonite aguda; Fibrose pulmonar
METOTREXATO	Ocasional	NÃO	10 dias a cinco anos	Edema pulmonar; Fibrose pulmonar; Pneumonite alérgica; Pleurite
CLORAMBUCIL	Rara	Possivelmente	Seis a nove meses	Pneumonite aguda; Fibrose pulmonar
CICLOFOSFAMIDA	Rara	Possivelmente	Três semanas a três anos	Edema pulmonar; Fibrose pulmonar; Pneumonite alérgica
PROCARBAZINA	Rara	NÃO	Dois a seis meses	Pneumonite alérgica

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 10.15
Resposta dos Pulmões às Drogas Citostáticas[16]

Tipo de Resposta	*Características*	*Drogas Citostáticas*
Edema pulmonar	Início abrupto	Citarabina, Vimblastina
Reação aguda	Eosinofilia, granulomatose reversível de rápido desenvolvimento, responsiva a esteróides	Procarbazina, Metotrexato* 6-Tioguanina** Bleomicina** 6-Mercaptopurina** Bussulfano**
Subaguda	Intermediária	Bleomicina* Mitomicina-C Teniposido**
Fibrose crônica	Início insidioso, fibrose predominante e progressiva, não responde aos esteróides	Metotrexato** Melfalano** Clorambucil Ciclofosfamida Lomustina** Carmustina* Bussulfano*

* *Maior resposta.*
** *Rara resposta.*

Tabela 10.16
Antineoplásicos Neurotóxicos e seus Efeitos[7, 23]

Antineoplásicos Neurotóxicos	*Efeitos*
ALCALÓIDES DA VINCA	Mais com a vincristina do que com a vimblastina. Parestesias, formigamento, dor na mandíbula e na garganta, fraqueza muscular e mialgias
ASPARAGINASE	25% a 60% dos pacientes têm encefalopatia. Sonolência, letargia, confusão e desorientações. Alteração reversível com a interrupção do tratamento
CISPLATINA	30% dos pacientes desenvolvem ototoxicidade. Formigamento, dormência de extremidades, parestesia, mialgias, fraqueza muscular, convulsões, alterações do paladar
CITARABINA	Vertigens, sonolência, ataxia cerebelar, alterações de personalidade, cefaléia, convulsões
CITOCINAS	Dificuldade de concentração, distúrbios de memória, depressão, apatia e confusão
DEXAMETASONA	Não é antineoplásico. É muito utilizado em Oncologia. Agitação, euforia, insônia, nervosismo e até surto psicótico (altas doses)
FLOXURIDINA	Sonolência, confusão, convulsões, ataxia cerebelar e encefalopatia (rara)
FLUOROURACIL	Disfunção cerebelar (1%). Aplicar sob infusão contínua (e não em *bolus*) para evitar os seguintes sintomas: dismetria, fala pastosa, ataxia, nistagmo e sonolência
IFOSFAMIDA	Confusão, sonolência, letargia, agitação, alterações mentais, convulsões, alterações motoras cerebelares e disfunção de nervos cranianos
METOTREXATO	Intratecal. Sinais de aracnoidite ou irritação meníngea
PROCARBAZINA	10% a 30% dos pacientes. Sonolência, letargia, depressão, agitação e psicose.
TALIDOMIDA	Entorpecimento, formigamento e dor nos pés ou nas mãos.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 10.17 [7, 23]
Anormalidades Centrais

Tipos de Alterações	*Sinais e Sintomas*	*Antineoplásicos*
ALTERAÇÕES MENTAIS	Confusão Depressão Sonolência	Metotrexato Mecloretamina Citarabina intratecal Bleomicina em altas doses Procarbazina Asparaginase Nitrosuréias, Dacarbazina e Ifosfamida (menos freqüentes) Bussulfano Cladribina Cisplatina Citarabina em altas doses Fluorouracil Ciclofosfamida Fludarabina
ATAXIA CEREBELAR (rara)	Dismetria Fala pastosa Ataxia Nistagmo Vertigem	Procarbazina Fluorouracil Nitrosuréias Citarabina
CONVULSÕES	Manifestação rara	Cisplatina Vincristina Hidroxiuréia Procarbazina

Estes efeitos adversos dependem da dose, do agente utilizado, da duração do tratamento, sexo e idade do paciente no início do tratamento. Estas alterações podem ser temporárias ou permanentes.

Dos agentes comumente relacionados à alterações na reprodução temos:

- Bussulfano.
- Carmustina.
- Ciclofosfamida.
- Cisplatina.
- Doxorrubicina.
- Fludarabina.
- Melfalano.
- Tiotepa.
- Vincristina.

Dos efeitos mais observados, temos o hirsutismo, alterações no timbre da voz, diminuição da libido sexual, irregularidades menstruais, ginecomastia, alterações da ejaculação, disfunção na ereção peniana, aumento do tamanho do clitóris, azoospermia, diminuição da função testicular, oligospermia, infertilidade.

A grande maioria dos pacientes em tratamento quimioterápico está em idade reprodutiva e devem ser orientados quanto à possibilidade de ocorrência destes efeitos e quanto às técnicas de armazenamento de óvulos e esperma.

Efeito dos quimioterápicos na função gonadal, fertilidade e sexualidade está na tabela 10.19.

Segunda Malignidade[7]

Indivíduos com história de câncer na infância apresentam 10 a 20 vezes maior risco de desenvolver um segundo câncer com relação à população normal. Três por cento a 12% das crianças desenvolvem nos primeiros 20 anos. Das doenças malignas hematopoiéticas com segundo câncer, a leucemia não-linfocítica é a mais freqüente[4].

Alguns antineoplásicos possuem características, a longo prazo do tratamento, de desenvolverem uma segunda malignidade graças a seu caráter oncogênico ou carcinogênico. É preciso lembrar que este efeito é pequeno.

Protocolo MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina, prednisona) e radioterapia

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 10.18[7,23]
Anormalidades Periféricas

Tipos de Alterações	*Sinais e Sintomas*	*Antineoplásicos*
NEUROPATIA PERIFÉRICA	Parestesias em mãos e pés, formigamento e dormência em extremidades, diminuição dos reflexos tendinosos profundos, dor na mandíbula, dor na garganta, mialgias, fraqueza muscular, constipação, íleo adinâmico, cólica abdominal, impotência	Vincristina (intensa) Vimblastina, Procarbazina e Cisplatina (leve) Paclitaxel Docetaxel Carboplatina Cladribina Etoposido Fludarabina Talidomida Teniposida Vinorelbina Oxaliplatina (dose-cumulativa)
NEUROPATIA CRANIANA	Ototoxicidade Perda do paladar Neurorretinite óptica	Cisplatina (ototoxicidade e perda do paladar) Nitrosuréias (neurorretinite óptica) Fluorouracil Ifosfamida Vimblastina Vincristina
NEUROPATIA AUTONÔMICA	Constipação intestinal Alterações urinárias (dificuldade de esvaziamento, atonia de bexiga e retenção urinária)	Vincristina Cisplatina Procarbazina Paclitaxel Vimblastina Vinorelbina
ARACNOIDITE e IRRITAÇÃO MENÍNGEA	Náuseas Vômitos Rigidez de nuca Cefaléia Febre Tontura Paralisias e encefalopatia (raras)	Associadas ao uso de quimioterapia intratecal, especialmente o metotrexato

para linfoma de Hodgkin possui maiores índices de segunda neoplasia[22].

Fatores que Influem na Incidência de um Segundo Tumor

- Tipo de tumor primário.
- A história natural da doença.
- Tipo de quimioterapia.
- A dose cumulativa de cada agente.
- A idade do paciente.
- Seu estado imunológico.
- Meio ambiente.

Antineoplásicos mais Envolvidos na Ocorrência de um Segundo Tumor

- Agentes alquilantes (leucemogênicos).
- Nitrosuréias.
- Procarbazina.

Toxicidade Vesical e Renal[4,7,12,23]

O rim é o principal órgão excretor dos fármacos e de seus metabólitos.

Alterações da função renal e da eliminação da urina pelas vias urinárias podem ocorrer em pacientes em uso de agentes citostáticos. Várias são as alterações possíveis de ocorrer e que exigem que a equipe de enfermagem esteja apta a reconhecê-las e adotar medidas e ações apropriadas.

Sinais e Sintomas mais Comuns de Toxicidade Renal

- Alterações no volume urinário.
- Disúria.
- Hematúria.
- Edema periférico bilateral.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

- Aumento da pressão arterial e freqüência respiratória.
- Estase de jugular.
- Aumento de peso.
- Náuseas e vômitos.
- Anorexia.
- Dor lombar e/ou nos flancos.
- Alterações laboratoriais: aumento de uréia, creatinina, ácido úrico e potássio; diminuição do *clearance* de creatinina.

A Toxicidade Renal Pode Estar Associada aos Seguintes Antineoplásicos

- Asparaginase.
- Carboplatina.
- Carmustina.
- Citarabina.
- Cisplatina.
- Dacarbazina.
- Ifosfamida.
- Lomustina.
- Mercaptopurina.
- Metotrexato.
- Mitomicina-C.
- Estreptozocina.
- Doxorrubicina, daunorrubicina e nitrosuréias (raros).

Antineoplásicos com maior Potencial Nefrotóxico:

- Cisplatina.
- Estreptozocina.
- Metotrexato.

Tratamento da Toxicidade Renal

- Suspensão do antineoplásico.
- Hiper-hidratação (exceção aos pacientes com anúria).
- Diuréticos (furosemida e manitol).
- Monitorizar o balanço hídrico.
- Dosar, freqüentemente, eletrólitos, uréia, creatinina e clearance de creatinina urinário.
- Casos graves requerem tratamento dialítico (diálise peritoneal ou hemodiálise).

Já a toxicidade vesical, que é manifestada pela presença de hematúria, temos a ifosfamida e a ciclofosfamida.

Hiperuricemia

Nefropatia por ácido úrico. Ocorre através da destruição celular maciça provocada por alguns antineoplásicos. Comumente associada a doenças metastáticas e mieloproliferativas e que pode ser agravada durante a quimioterapia. Resulta da produção aumentada de ácido úrico ou diminuição da excreção de ácido úrico pela urina. Dos agentes freqüentemente associados a esta alteração temos a ciclofosfamida, cisplatina, dacarbazina, mitomicina-C, paclitaxel, imatinib, leuprolida.

Caracteriza-se por insuficiência renal, desequilíbrio ácido-base e distúrbios hidroeletrolíticos (ácido úrico ≥ 8 mg/dl).

Causas

- Insuficiência renal aguda.
- Arritmias cardíacas.

Os fatores que aumentam o potencial de disfunção renal incluem a dose do agente, hidratação inadequada, bem como o uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas.

Administração de alopurinol (Zyloric®) com doses de 500 mg/m² por dois a três dias e, a seguir, 200 mg/m²/dia.

Hiper-hidratação (débito urinário entre 100 a 150 ml/hora).

Alcalinização da urina (pH urinário ≥ 7,0) para aumentar a solubilidade do ácido úrico com adição de 50 a 100 mg de bicarbonato de sódio a cada litro de soro.

Solicitar Urina tipo I para observar presença de cristais de ácido úrico e exames laboratoriais (eletrólitos, cálcio, fósforo e creatinina).

Cistite Hemorrágica

Uma das complicações decorrentes do uso de agentes alquilantes, particularmente a ciclofosfamida e ifosfamida, que uma vez metabolizada, tem como metabólito ativo a acroleína, que atua sobre a mucosa da bexiga, causando edema, necrose, ulcerações, hemorragia, inibição da síntese de prostaglandinas, secretadas normalmente pelo epitélio vesical e renal e que possuem função protetora.

Os sinais e sintomas de cistite hemorrágica são a hematúria microscópica, macroscópica ou maciça, disúria, aumento na freqüência de micção e urgência urinária, dor abdominal,

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

lombar e ou suprapúbica e alterações laboratoriais.

A profilaxia é feita através da hiper-hidratação, uso de substâncias neutralizantes como o Mesna, que promove a ligação e inativação dos metabólitos tóxicos.

O tratamento do quadro já instalado inclui a hiper-hidratação (3 a 4 litros/dia) e, em casos mais graves, a cauterização química através da irrigação vesical contínua com formaldeído, fenol, nitrato de prata, sulfato de alumínio ou, mais recentemente, com prostaglandinas devido à sua ação no epitélio vesical. O resultado em cistite grave é precário, quando já instalada, devendo-se dar importância especial à profilaxia. Controle da dor pode ser feito através do uso de antiespasmódicos e analgésicos.

Outras Alterações Renais

A função renal pode ser afetada de outros modos pelos agentes citostáticos. Estes atuam de modos diversos sobre a função renal e em tempos diferentes. A cisplatina, ifosfamida e o metotrexato afetam os túbulos renais, levando a oligúria, diminuição da eliminação da creatinina, levando a sintomas de hiperuricemia. As nitrosuréias são associadas com falência renal tardia, que ocorre em média meses ou anos após o tratamento, sendo necessário o acompanhamento da função renal destes pacientes por meses após a utilização do agente. A mitomicina-C está associada ao desenvolvimento de síndrome urêmica hemolítica caracterizada por falência renal e hemólise devido a lesão endotelial, sendo que este efeito é dose-relacionado, ocorrendo quando são usadas doses elevadas.

Orientações Gerais

- É imperativo manter adequada hidratação antes, durante e após a quimioterapia quando se administra agentes nefrotóxicos ou tóxicos para as vias urinárias.
- Monitorar sinais vitais.
- Monitorar resultados de exames de função renal e dosagem de eletrólitos.
- Realizar balanço hídrico.
- Estimular a ingesta de líquidos por via oral.
- Orientar o paciente para manter a bexiga sempre vazia, urinando com freqüência.
- Promover alcalinização da urina quando se utilizar elevadas doses de metotrexato.
- Garantir a execução do planejamento de resgate com folinato de cálcio quando elevadas doses de metotrexato forem utilizadas.
- Orientar o paciente a evitar a ingestão de substâncias irritantes para as vias urinárias, como café, álcool, alimentos ácidos, tabaco.
- Observar sinais de hematúria, queixas de disúria e dor abdominal.
- Pesar o paciente diariamente ou até duas vezes ao dia.
- Garantir a infusão dos citoprotetores conforme prescrição médica.
- Reportar alterações do volume urinário ou das características da urina.
- Verificar a densidade urinária a cada seis horas. Informar ao médico aumento (≥ 1.040) ou diminuição (≤ 1.005).

Alterações Metabólicas

Alterações Metabólicas mais Comuns

- Hipomagnesemia: diminuição do magnésio sérico.
- Hiponatremia: diminuição do sódio sérico.
- Hipercalcemia: aumento do cálcio sérico.
- Hiperuricemia: aumento do ácido úrico sérico.
- Lise tumoral.

Hipomagnesemia[7,23]

Causas

- Alterações renais (acidose tubular renal, hidronefrose).
- Antibióticos e antifúngicos nefrotóxicos (tobramicina, gentamicina, anfotericina B).
- Aumento da atividade do hormônio da tireóide e paratireóide.
- Cetoacidose diabética.
- Cisplatina (especialmente após tratamento prolongado com altas dose), carboplati-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 10.19
Efeito dos Quimioterápicos na Função Gonadal, Fertilidade e Sexualidade

Antineoplásico	*Efeito*
BLEOMICINA	Mutagênica
BUSSULFANO	Afeta a função gonadal e a fertilidade; possivelmente teratogênica
CISPLATINA	Possivelmente fetotóxica
CLORAMBUCIL	Afeta a função gonadal e a fertilidade: a azoospermia pode ser permanente; mutagênica; possivelmente teratogênica
CICLOFOSFAMIDA	Afeta a função gonadal e a fertilidade, com possibilidade de esterilidade permanente; teratogênica
CITARABINA	Afeta a função gonadal e a fertilidade; teratogênica
DACTINOMICINA	Mutagênica
DAUNORRUBICINA	Mutagênica; teratogênica
DOXORRUBICINA	Afeta a função gonadal e a fertilidade; teratogênica
FLUOROURACIL	Afeta a função gonadal e a fertilidade; teratogênica
HIDROXIURÉIA	Afeta a função gonadal e a fertilidade
LOMUSTINA	Afeta a função gonadal e a fertilidade
MECLORETAMINA	Afeta a função testicular e a fertilidade; teratogênica; mutagênica
MELFALANO	Afeta a função gonadal e a fertilidade
METOTREXATO	Afeta a função gonadal e a fertilidade; teratogênica; mutagênica
METOTREXATO (ALTA DOSE)	Afeta a função gonadal e a fertilidade; teratogênica; mutagênica; fetotóxica
MITOMICINA-C	Mutagênica
MITOXANTRONA	Pode ocasionar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas
PROCARBAZINA	Afeta a função gonadal e a fertilidade; mutagênica; possivelmente teratogênica e fetotóxica; pode produzir disfunção da ereção peniana
TIOGUANINA	Possivelmente teratogênica
TIOTEPA	Teratogênica
VIMBLASTINA	Afeta a função gonadal e a fertilidade; teratogênica
VINCRISTINA	Pode produzir disfunção da ereção peniana e/ou ejaculação retrógrada
Protocolos	*Efeito*
Cisplatina, Vimblastina, Bleomicina com ou sem Dexametasona	Afeta a função testicular e a fertilidade
COP = Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona	Afeta a função gonadal e a fertilidade
CVP = Clorambucil, Vimblastina, Procarbazina	Afeta a função gonadal e a fertilidade
Doxorrubicina, Ciclofosfamida e Metotrexato (alta dose)	Pode causar disfunção gonadal
Metotrexato (alta dose) isolado ou em combinação com a Vincristina	Afeta a função testicular durante o tratamento
MOPP = Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina, Prednisona	Afeta a função gonadal e a fertilidade

** Os efeitos deletérios dos antineoplásicos na capacidade reprodutiva aumentam com a adição do tratamento radioterápico, especialmente quando a região irradiada é o abdome inferior, a pélvis ou as gônadas.*

Fonte: Tenenbaum L. Cancer chemotherapy. W B Saunders Company, 1989.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

na, ácido zoledrônico e pamidronato dissódico.
- Corticosteróides.
- Desnutrição severa (perda significativa de peso ou diminuição da massa muscular.
- Desordens de absorção.
- Diarréia.
- História de alcoolismo.
- Pós-operatório, especialmente de cirurgia gastrointestinal.
- Tratamento com diuréticos.
- Tumores que secretam hormônio antidiurético (carcinoma de pequenas células de pulmão, mesotelioma, carcinoma broncogênico).
- Vômito.

Sinais e Sintomas

- Alteração laboratorial: nível de magnésio sérico abaixo de 1,8 mg/dl.
- Alterações mentais: confusão, desorientação, alucinações.
- Anorexia.
- Espasticidade muscular.
- Exacerbação dos reflexos.
- Fraqueza.
- Hipotensão.
- Náuseas e vômitos.
- Taquicardia.
- Tetania.
- Tremores.
- Vertigem.

Hiponatremia[7,23]

Causas

É decorrente da SIADH (síndrome da excreção inapropriada do hormônio antidiurético) que pode ser desencadeada pelos seguintes fatores:

- Tumores que produzem hormônio antidiurético (carcinoma de pequenas células de pulmão, mesotelioma, carcinoma broncogênico).
- Vômitos persistentes.
- Alguns narcóticos e psicotrópicos.
- Diuréticos.
- Antineoplásicos: cisplatina, carboplatina, aminoglutetimida, ciclofosfamida, ifosfamida e, em altas doses, vincristina e vimblastina.

Sinais e Sintomas

- Alteração laboratorial: nível de sódio sérico abaixo de 137 mEq/l.
- Alterações mentais: confusão, desorientação, letargia.
- Anorexia.
- Coma.
- Convulsão.
- Diarréia.
- Fraqueza.
- Náusea.

Hipercalcemia[7, 23]

É uma das complicações metabólicas mais comum em Oncologia (30% dos pacientes oncológicos possuem tal distúrbio metabólico).

Nas portadoras de câncer de mama ocorre em 10% a 20% e nas com mieloma em torno de 30% a 40%.

Causas

- Câncer do pulmão, mama, rins, pâncreas, ovário, próstata e ossos.
- Desidratação severa.
- Hiperparatireoidismo.
- Imobilização prolongada.
- Leucemia.
- Linfoma não-Hodgkin (de células T).
- Metástases ósseas.
- Mieloma múltiplo.
- Tratamento hormonal: andrógenos, antiestrogênicos e progesterona.

Sinais e Sintomas

- Alteração laboratorial: nível de cálcio sérico acima de 10,5 mg/dl.
- Alterações eletrocardiográficas: diminuição do intervalo Q-T, alargamento da onda T, aumento do intervalo P-R.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

- Alterações mentais: apatia, confusão, letargia, torpor, irritabilidade, depressão, sonolência.
- Alterações visuais.
- Anorexia.
- Ataxia.
- Coma.
- Fraqueza e fadiga muscular.
- Hipertensão.
- Náuseas e vômitos.
- Poliúria, nictúria, polidipsia, constipação ou diarréia e dor abdominal.
- Prurido.

Orientações Gerais

- Observar sinais e sintomas de hipercalcemia.
- Acompanhar dosagens de cálcio sérico e de outros eletrólitos.
- Observar o uso de medicamentos que podem potencializar a hipercalcemia: digitálicos, anti-hipertensivos, diuréticos, carbonato de lítio, vitamina D e hormônios.
- Hidratação adequada através de cloreto de sódio 0,9% com cloreto de potássio endovenoso, 250 a 300 ml/hora. No caso de hipercalcemia leve pode ser corrigida com hiper-hidratação via oral.
- Administrar furosemida após correção da hipovolemia, conforme prescrição médica.
- Aferir pressão arterial.
- Verificar o pulso.
- Restrição de leite e derivados por ter alto teor de cálcio.
- Restrição de alimentos ricos em oxalato: espinafre, ruibarbo, cereais.
- Estimular a mobilidade do paciente para que ele não fique acamado, pois pode elevar o cálcio sérico.
- Administrar medicamentos antiosteolíticos nos pacientes de maior risco, tais como o *clodronato dissódico, ácido zoledrônico* e o *pamidronato dissódico.*

Lise Tumoral[4]

É um distúrbio metabólico rápido e grave com hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperpotassemia e hipocalemia devido à rápida destruição das células tumorais. Está associada a tumores de rápida proliferação (leucemia aguda e/ou linfoma de alto grau).

Sinais e Sintomas

- Anorexia.
- Arritmia.
- Bradicardia.
- Confusão.
- Contração.
- Dor em flanco.
- Edema.
- Fadiga.
- Fraqueza muscular.
- Ganho de peso.
- Hematúria.
- Letargia.
- Náusea.
- Oligúria.
- Parestesia.
- Vômito.

Antes de se iniciar o tratamento o médico deve avaliar os níveis séricos dos eletrólitos (sódio, potássio, magnésio, cálcio e fósforo), da creatinina sérica, uréia e ácido úrico a fim de corrigir qualquer alteração.

Orientações Gerais

- Avaliar exames laboratoriais.
- Avaliar sinais e sintomas.
- Verificar e avaliar sinais vitais.
- Instalar balanço hidríco.
- Estimular o esvaziamento da bexiga.
- Manter ingesta hídrica para estimular a excreção urinária de cálcio (300 ml/hora).

Toxicidade Dermatológica

Pode ser local (tecidos circunvizinhos à área de aplicação) ou sistêmica (alopecia, eritema, urticária, hiperpigmentação, fotossensibilidade, alterações nas unhas e recidiva de reação cutânea pós-quimioterapia).

Ocorre reações cutâneas bem mais graves devendo a isto ao extravasamento de anti-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

neoplásicos vesicantes nos tecidos vizinhos à veia puncionada.

É preciso definir *extravasamento* como sendo o escape do antineoplásico do vaso sangüíneo para os tecidos circunjacentes.

Antineoplásicos *vesicantes* são os que provocam irritação severa com formação de vesículas e destruição tecidual quando infiltradas fora do vaso sangüíneo[7].

Antineoplásicos *irritantes* provocam reação cutânea menos intensa quando extravasados: dor e queimação sem necrose ou formação de vesículas[7].

Alguns antineoplásicos têm propriedades vesicantes e irritantes, ou seja, causam irritação grave com formação de vesículas e destruição tecidual quando infiltrados fora do vaso sangüíneo[23] (Tabela 10.20).

Os exemplos de antineoplásicos vesicantes e irritantes estão na Tabela 10.20.

No caso de extravasamento seguir o fluxograma dos procedimentos adotados nas ocorrências de extravasamento de drogas citostáticas (Fig. 10.1).

Tabela 10.20
Antineoplásicos Vesicantes e Irritantes

Vesicantes	*Irritantes*	*Vesicante e Irritante*
Dacarbazina	Carmustina	Idarrubicina
Dactinomicina-D	Dacarbazina	Dacarbazina
Daunorrubicina	Dexrazoxano	Daunorrubicina
Doxorrubicina	Docetaxel	Doxorrubicina
Epirrubicina	Doxorrubicina	Epirrubicina
Estreptozocina	Epirrubicina	Estreptozocina
Idarrubicina	Estreptozocina	Mecloretamina
Mecloretamina	Etoposido	Vinorelbina
Mitomicina-C	Gemcitabina	Teniposida
Paclitaxel (fraco)	Idarrubicina	
Pentostatina	Ifosfamida	
Teniposida	Mecloretamina	
Vimblastina	Melfalano	
Vincristina	Mitoxantrona	
Vinorelbina	Oxaliplatina	
	Teniposido	
	Tiotepa	
	Vinorelbina	

A Tabela 10.21 mostra os antídotos indicados para extravasamento de alguns antineoplásicos.

A literatura é extremamente controversa com relação aos melhores antídotos no caso de extravasamento por antineoplásicos. Há relatos de que o uso de bicarbonato de sódio pode até aumentar a necrose tecidual nestes casos de extravasamento. Os que revelaram mais promissores foram os corticosteróides por via subcutânea e, por via tópica, a hialuronidase e a DMSO[4].

Medidas Preventivas de Extravasamento de Antineoplásicos[4,7,23]

1. Evitar a punção de:
   - Membros edemaciados, com próteses, distúrbios sensoriais e/ou motores.
   - Membros inferiores.
   - Membros com múltiplas punções.
   - Membros com veias puncionadas há mais de 24 horas, mesmo que apresentem bom retorno venoso.
   - Membros com flebites.
   - Membros irradiados.
   - Membros correspondentes à mastectomia.
   - Síndrome da veia cava.
   - Veias que protegem articulações, nervos e tendões.
2. Avaliar as condições venosas do paciente. Se for necessário implantar um cateter de longa permanência.
3. Selecionar o local de punção, da parte distal do membro superior para proximal, utilizando veias periféricas do dorso da mão, e a seguir do antebraço. Evitar punção da fossa antecubital e punho.
4. Caso tenha ocorrido extravasamento em um membro não utilizar mais nas próximas punções.
5. Evitar a utilização de jelco e agulha comum.
6. Realizar a fixação adequada do dispositivo utilizado para punção, permitindo a visualização do local puncionado.
7. Testar o refluxo sangüíneo e infundir cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5% a cada 2 ml do antineoplásico administrado em *bolus*;

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

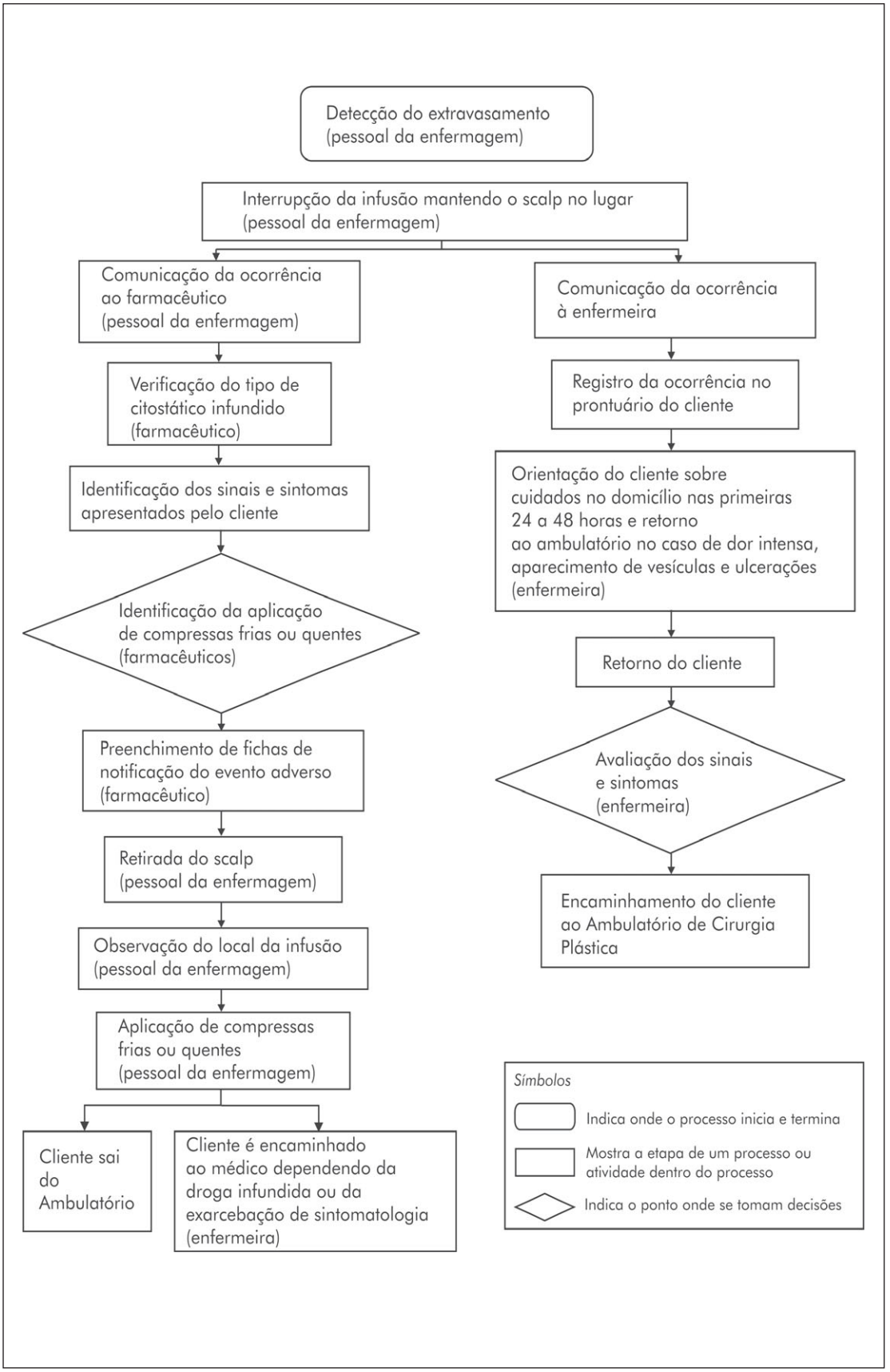


Fig. 10.1 — *Fluxograma dos procedimentos adotados nas ocorrências de extravasamento de drogas cistáticas*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

8. Após a administração de todas as drogas, infundir no mínimo, 20 ml de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5% a fim de diminuir o nível de resíduos antineoplásicos nas veias periféricas.
9. Se mais de um antineoplásico for administrado em um ciclo de quimioterapia, iniciar com os vesicantes, pois há garantia da integridade venosa.
10. Somente infundir antineoplásicos vesicantes prolongado (acima de uma hora) através de acesso venoso central (cateteres de curta ou longa permanência), pois a infusão contínua desses antineoplásicos

Tabela 10.21
Antídotos Utilizados em Extravazamento de Antineoplásicos[4,38]

Antineoplásico	*Antídoto*
CARMUSTINA	Fludroxicortida.
CISPLATINA	Tiossulfato de sódio 10% SC.
CLORMETINA	Tiossulfato de sódio 10% SC.
DACARBAZINA	Tiossulfato de sódio 10% SC, compressa fria, hialuronidase tópica.
DACTINOMICINA-D	Hidrocortisona/dexametasona, tiossulfato de sódio 10%, compressa fria, DMSO, hialuronidase tópica.
DAUNORRUBICINA	Hidrocortisona, DMSO, compressa fria, hialuronidase tópica.
DOCETAXEL FLUOROURACIL IFOSFAMIDA TOPOTECANO IRINOTECANO GEMCITARABINA	Compressa fria, fludroxicortida.
DOXORRUBICINA	Hidrocortisona/dexametasona, dimetilsulfóxido (DMSO) a 99% volume/volume (v/v) tópico, compressa fria, tiossulfato de sódio 10% (pomada), hialuronidase tópica
EPIRRUBICINA	Análogo à Doxorrubicina.
ETOPOSIDO	Hialuronidase SC ou tópica, compressa fria, fludroxicortida.
IDARRUBICINA	Hidrocortisona/dexametasona, compressa fria, DMSO, hialuronidase tópica.
MECLORETAMINA	Tiossulfato de sódio 10%, compressa fria, hialuronidase tópica.
MITOMICINA-C	Dimetilsulfóxido a 99% volume/volume (v/v) tópico, compressa fria, tiossulfato de sódio 10%, dexametasona, hialuronidase tópica.
MITOXANTRONA	DMSO, betametasona, compressa fria.
PACLITAXEL	Compressa fria, cloreto de sódio 0,9%, hialuronidase tópica.
TENIPOSIDA	Hialuronidase SC ou tópica, compressa fria, fludroxicortida.
VIMBLASTINA E VINCRISTINA	Compressa quente, hialuronidase SC ou tópica, tiossulfato de sódio 10%, cloreto de sódio 0,9%
VINORELBINA	Hialuronidase SC ou tópica (melhor), compressa quente.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

provoca grande irritação da veia periférica, favorecendo flebites e extravasamento para tecidos adjacentes.

11. Valorizar a queixa do paciente, quando este referir sensações dolorosas ou queimação no trajeto da aplicação, pois a dor é um dos primeiros sinais de extravasamento.

A bandeja de extravasamento deve conter os seguintes itens:

- Solução tópica de dimetilsufóxido (DMSO) a 99% (aplicar no local 4 vezes ao dia/7 dias. Para daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, mitoxantrona, carboplatina, cisplatina, ifosfamida e mitomicina-C). Neutraliza radicais livres. Melhor em antineoplásicos antracíclicos (doxorrubicina, daunorrubicina e mitomicina-C).
- 06 frascos de 1 ml de injeção de hialuronidase a 150 U/ml em refrigerador (1000 U/SC imediatamente após o extravasamento. Para vimblastina, vincristina, vinorelbina, etoposida, teniposida, doxorrubicina, idarrubicina, dactinomicina, dacarbazina, daunorrubicina, mitoxantrona, paclitaxel, mecloretamina, mitomicina-C). Existe o creme que é mais usado no caso de extravasamento por vinorelbina, quatro vezes por dia durante sete dias.
- Creme de hidrocortisona 1% (para daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina e mitomicina-C).
- Frasco de 10 ml de injeção de tiossulfato de sódio a 25% (administrar na mesma via EV do extravasamento. Aplicar 10 ml de solução 1/6 molar de tiossulfato de sódio a 25%).
- Frasco de 10 ml de água estéril para injeção.
- Seringa de 10 ml (para o preparo do tiossulfato de sódio).
- Agulha 40 x 1,2 (para o preparo do tiossulfato de sódio).
- Agulhas de calibre 25 x 7 e 13 x 4,5.
- Seringas de 3 ml.
- Marcador de tinta preta.
- Compressa de gelo — no congelador.
- Compressas de gaze estéreis e esparadrapo.
- Tipóia.
- *OBS.:* Preparo da solução de tiossulfato de sódio 1/6 molar: misturar 1,6 ml de solução de tiossulfato de sódio a 25% com 8,4 ml de água estéril que produzirá 10 ml de solução 1/6 molar.

As reações locais são mais acentuadas quando o fármaco está gelado ou excessivamente concentrado, a aplicação é rápida, o vaso é fino e frágil e já foi utilizado outras vezes.

A pele é um dos mais extensos tecidos do corpo. Tem a função de proteger, absorver, secretar, regular processos imunológicos, fazer controle térmico, formar pigmentos. As alterações cutâneas relacionadas a quimioterapia são alterações de textura, coloração, dentre outras. As alterações cutâneas podem resultar em danos físicos, uma vez que a pele é a primeira linha de defesa do corpo e também afeta o autoconceito e a imagem corporal.

A pele é composta por duas camadas separadas por uma membrana basal: a epiderme e a derme. A epiderme tem pH ácido (5,5) que retarda o crescimento de patógenos, porém tem uma flora microbiana normal. É formada por epitélio escamoso estratificado, organizado em cinco lâminas. Não possui vasos sangüíneos e recebe nutrientes por difusão. A membrana basal que separa a epiderme da derme é rica em proteínas e substâncias de crescimento. A derme tem uma matriz primária composta por fibras de colágeno, células secretoras de fibroblastos, vasos e nervos. A pele protege contra danos químicos, mecânicos e radiação ultravioleta. Os receptores especializados reconhecem os estímulos que produzem a sensibilidade.

A quimioterapia pode causar profundas alterações sobre a pele produzindo uma variedade de mudanças e também reativar viroses latentes. Dentre as alterações freqüentemente observadas, temos alterações de textura, cor, reações de hipersensibilidade, alterações na sensibilidade.

Ao longo do trajeto venoso, do vaso escolhido para infusão endovenosa, também podem ocorrer reações locais, que variam desde desconforto passageiro até quadros de tromboflebite (citarabina, dacarbazina, dactinomicina, mecloretamina).

Alopecia

Definida como a queda espontânea do cabelo e de pelos do corpo (axilas, região pubiana, cílios, sobrancelhas). Resulta da ação de agentes quimioterápicos sobre os folículos pilosos. Temos em média cerca de 10.000 fios de cabelo no couro cabeludo. Cerca de 75 a 100 fios caem a cada dia. O crescimento normal do cabelo ocorre em três fases. Exis-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

tem fases em que alguns dos folículos capilares ficam latentes (cerca de três meses) e quando o cabelo antigo cai, inicia-se um novo ciclo. Nesta fase de crescimento, de metabolismos acelerado e de atividade mitótica, os folículos são suscetíveis à ação dos quimioterápicos. A alopecia resultante de quimioterapia pode ocorrer por duas diferentes vias: por atrofia do folículo piloso, com o cabelo caindo durante a escovação ou espontaneamente; ou quando apenas parte do folículo é atingido, ficando o cabelo fraco, fino e quebradiço, com retardo no crescimento capilar[7].

Ambas as formas de alopecia induzidas pela quimioterapia ocorrem de duas a três semanas após a infusão da mesma, sendo que o cabelo retoma o crescimento uma a dois meses após a cessação da quimioterapia; alguns pacientes já retomam o crescimento capilar ainda recebendo quimioterapia.

Algumas Drogas Associadas Freqüentemente à Alopecia[4,7,12,23]

- Bleomicina (40%).
- Carboplatina (3%).
- Ciclofosfamida (mais de 50%).
- Citarabina.
- Dacarbazina.
- Dactinomicina-D.
- Daunorrubicina (iniciada cerca de três a quatro semanas após aplicação).
- Docetaxel (alopecia severa: em 67%)
- Doxorrubicina (alopecia severa: duas a quatro semanas após a aplicação).
- Epirrubicina (70%).
- Estreptozocina.
- Etoposida (66%).
- Fluorouracil.
- Hidroxiuréia.
- Idarubicina.
- Ifosfamida (83%, intensa em 50%).
- Interleucina-2r.
- Melfalano.
- Metotrexato.
- Mitomicina-C.
- Mitoxantrona.
- Paclitaxel.
- Teniposida (9% a 30%).
- Topotecano (alopecia total em 42%).
- Vimblastina.
- Vincristina (12% a 45%).
- Vindesina.
- Vinorelbina (alopecia leve em 12%).

Algumas drogas causam alopecia com menor freqüência e em menor intensidade. É preciso levar em conta a suscetibilidade de cada indivíduo frente a alopecia, pois há pacientes em que ocorre queda total e outros parcial.

A Tabela 10.22 mostra informações sobre a incidência de alopecia nos diversos esquemas de poliquimioterapia.

A alopecia tem como seqüelas o comprometimento da imagem corporal e a diminuição da interação social, além do aumento da perda de calor pelo couro cabeludo. A perda de pêlos das sobrancelhas e cílios pode levar a lesões oculares, pois estes funcionam como protetores do globo ocular.

Fotossensibilidade[7,23]

Sensibilidade cutânea exacerbada, tornando o paciente sujeito a queimaduras graves após exposição mínima de raios solares.

Bleomicina, dacarbazina, doxorrubicina, fluorouracil, metotrexato

É acentuada nos primeiros dias após a aplicação do antineoplásico.

Dor e queimação nos olhos.

Quando ocorre descamação seca, prurido e/ou dor, é aconselhável o uso de cremes de hidrocortisona ou preparados à base de lanolina. Evitar produtos oleosos.

Em descamação úmida usar lavagem com solução de água oxigenada 10 volumes (2 para 1) seguida de cloreto de sódio 0,9% e o local deve ser mantido descoberto.

Orientações Gerais

- Usar roupas que cubram as áreas mais expostas ao sol.
- Evitar exposição solar principalmente entre 10:00 e 14:00 horas.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 10.22
Incidência de Alopecia[7,22]

Regime	*Porcentagem de Alopecia (%)*
CMF = Ciclofosfamida, Metotrexato e Fluorouracil, 12 ciclos	5,0 a 65
CMF = Ciclofosfamida, Metotrexato e Fluorouracil, 6 ciclos	1,3
CMFP = Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracil e Prednisona	10,7
AV = Doxorrubicina e Vincristina	71,5
PF = L-Pam, Fluorouracil	14,8
PMF = L-Pam, Metotrexato, Fluorouracil	22,0
Carboplatina, Fluorouracil	25,0
CAE = Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Etoposida	45,0
CAV = Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina	40,0
MOPP = Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina, Prednisona	42,0
MOPP/ABVD = MOPP + Doxorrubicina, Bleomicina, Vimblastina, Dacarbazina	68,0
VP-16/CDDP = Etoposida, Cisplatina	90,0

- Proteger a face e o couro cabeludo utilizando chapéus.
- Óculos escuros no caso de hipersensibilidade ocular à luminosidade.
- Usar protetores solares eficientes (com fator de proteção solar número 30 ou maior).

Hiperpigmentação[7,23]

Ocorre algumas semanas após a aplicação de alguns antineoplásicos e desaparece de três a quatro meses após o término do tratamento.

É mais evidente nas unhas e dobras cutâneas e em pacientes de pele escura.

Escurecimento da língua e mucosa oral é mais freqüente após infusão de doxorrubicina, bussulfano ou ciclofosfamida.

Hiperpigmentação de todo o trajeto da veia puncionada e de suas colaterais é freqüente após infusão de fluorouracil, mecloretamina e bleomicina.

Um número maior de antineoplásicos estão envolvidos na hiperpigmentação e serão abordados na Tabela 10.23.

Alterações nas Unhas

Hiperpigmentação, enfraquecimento, quebra, faixas lineares ou, mais freqüentemente, horizontais e diminuição do crescimento e brilho.

Esta manifestação ocorre entre cinco a 10 semanas após a aplicação do antineoplásico.

A Tabela 10.24 mostra os cinco antineoplásicos mais relacionados com alterações nas unhas.

Rash Cutâneo e Dermatite

Formação do *rash* cutâneo e dermatite ocorre após a infusão de alguns agentes, tais como:

- Bleomicina.
- Capecitabina.
- Carboplatina.
- Carmustina.
- Citarabina.
- Clorambucil.
- Dacarbazina.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 10.23 Quimioterápicos Associados à Hiperpigmentação	
Agente Antineoplásico	*Alteração de Pigmentação*
BLEOMICINA	- Faixas de hiperpigmentação linear no tronco - Hiperpigmentação nas pequenas articulações
BUSSULFANO	- Escurecimento generalizado da pele - Hiperpigmentação
CARMUSTINA	- Eritema seguido de hiperpigmentação
CICLOFOSFAMIDA	- Hiperpigmentação nas áreas expostas ao sol (unhas, dentes, gengivas)
DACTINOMICINA-D	- Hiperpigmentação
DOXORRUBICINA	- Hiperpigmentação da mucosa oral, mais comum nos indivíduos da raça negra
FLUOROURACIL	- Fotossensibilidade, hiperpigmentação
METOTREXATO	- Fotossensibilidade, hiperpigmentação
TIOTEPA	- Hiperpigmentação, principalmente em áreas ocluídas por bandagens

Fonte: Fischer DS, Knobf MT, Durivage HJ. The cancer chemotherapy handbook. 5th ed. Mosby, 1997.

Tabela 10.24 Quimioterápicos Associados às Alterações nas Unhas[7,21]	
Agente Antineoplásico	*Alteração nas Unhas*
BLEOMICINA	Queda das unhas (raro)
CICLOFOSFAMIDA	Hiperpigmentação
DOXORRUBICINA	Hiperpigmentação e faixas lineares ou horizontais
FLUOROURACIL	Unhas quebradiças e com rachaduras, queda das unhas (raro)
HIDROXIURÉIA	Unhas quebradiças

- Dactinomicina-D.
- Daunorrubicina.
- Doxorrubicina.
- Epirrubicina.
- Fluorouracil.
- Hidroxiuréia.
- Lomustina.
- Mecloretamina.
- Metotrexato.
- Mitomicina-C.
- Mitoxantrona.
- Oxaliplatina.
- Paclitaxel.
- Pentostatina.
- Procarbazina.

Pode ser sinal de hipersensibilidade à droga, mas às vezes não é específico e desaparece após algum tempo espontaneamente.

Recidiva de Reação Cutânea Pós-radioterapia[4,7]

Ocorre inicialmente um *rash* eritematoso na área irradiada, seguido de um processo de descamação seca.

Reações mais severas incluem a formação de vesículas, descamação úmida e descoloração ou hiperpigmentação permanentes.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Antineoplásicos mais envolvidos nesse fenômeno:

- Bleomicina.
- Ciclofosfamida.
- Dactinomicina-D.
- Daunorrubicina.
- Doxorrubicina.
- Etoposida.
- Fluorouracil.
- Hidroxiuréia.
- Metotrexato.
- Vimblastina.

Na Tabela 10.25 temos exemplos da antineoplásicos causadores de tais reações, assim como a fase na qual elas aparecem.

Antineoplásicos Envolvidos em Reações Alérgicas com Menor Freqüência[7]

- Carboplatina.
- Ciclofosfamida.
- Citarabina.
- Dacarbazina.
- Daunorrubicina.
- Daunorrubicina lipossomal.
- Docetaxel.
- Doxorrubicina.
- Doxorrubicina lipossomal.
- Etoposida.
- Ifosfamida.
- Mecloretamina.
- Melfalano.

Tabela 10.25
Quimioterápicos Associados à Recidiva de Reações Cutâneas Relacionadas Com A Radioterapia[22]

Tempo de Administração da Droga	*Antineoplásicos*
Concorrente com a radiação	Dactinomicina, Doxorrubicina, Bleomicina, Fluorouracil, Hidroxiuréia, Metotrexato, Doxorrubicina + Ciclofosfamida
Cerca de 7 dias ou mais, após a radiação	Dactinomicina, Doxorrubicina, Fluorouracil, Metotrexato, Doxorrubicina + Ciclofosfamida
Cerca de 7 dias ou mais, antes da radiação	Metotrexato, Doxorrubicina + Ciclofosfamida

Reações Alérgicas e Anafiláticas

As reações alérgicas ou reações de hipersensibilidade resultam da hipersensibilidade das células do organismo a uma substância específica (antígeno).

Anafilaxia é um tipo de reação imunológica ou alérgica imediata e passageira que se caracteriza por contração da musculatura lisa e dilatação dos capilares devido à liberação de substâncias farmacologicamente ativas (histamina, bradicinina, serotonina e substâncias de reação lenta), classicamente iniciada pela combinação de antígeno com um anticorpo citofílico fixado à célula.

Antineoplásicos Envolvidos em Reações Alérgicas com Maior Freqüência[7]

- Asparaginase.
- Bleomicina.
- Cisplatina.
- Paclitaxel.
- Metotrexato.
- Mitoxantrona.
- Oxaliplatina.
- Procarbazina.
- Teniposida.
- Trastuzumab, Amifostina e Rituximab (não-antineoplásicos).
- Tretinoína.

A Tabela 10.26 mostra os antineoplásicos envolvidos em reações de hipersensibilidade e na Tabela 10.27 indica os tipos de reação de hipersensibilidade.

Sinais e Sintomas

Observar os sinais e sintomas na Tabela 10.28.

Tratamento

1. Interromper a infusão do antineoplásico assim que se perceba os primeiros sinais e sintomas de reação alérgica ou anafilaxia.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 10.26
Quimioterápicos Envolvidos em Reações de Hipersensibilidade[5,7]

Antineoplásicos	*Tipo de Reação*
ALCALÓIDES DA VINCA	Tipo I
ANÁLOGOS DA CISPLATINA	Tipo I
ANTRACÍCLICOS	Tipo I
ASPARAGINASE	Tipo I
BLEOMICINA	Tipo I
CICLOFOSFAMIDA	Tipo I
CISPLATINA	Tipo I
CITARABINA	Tipo I
CLORAMBUCIL	Tipo I
DACARBAZINA	Tipo I
ETOPOSIDO	Tipo I
FLUOROURACIL	Tipo I
IFOSFAMIDA	Tipo I
MECLORETAMINA ENDOVENOSA	Tipo I
MECLORETAMINA TÓPICA	Tipo IV
MELFALANO	Tipo I
METOTREXATO	Tipo I Tipo III Tipo II
MITOMICINA-C	Tipo I ou III (?)
MITOXANTRONA	Tipo I
PACLITAXEL	Tipo I
PROCARBAZINA	Tipo I Tipo III
TENIPOSIDO	Tipo I

2. Manter acesso venoso somente com cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%.
3. Em reação alérgica local é reversível só com a interrupção do antineoplásico e lavagem da veia puncionada com cloreto de sódio 0,9%.
4. Em reação alérgica sistêmica proceder da seguinte forma:
   - comunicar ao médico rapidamente;
   - aumentar o fluxo do soro;
   - monitorizar os sinais vitais a cada dois a cinco minutos;
   - manter as vias aéreas permeáveis;
   - manter o paciente em Trendelenburg caso haja hipotensão (exceção no caso de dispnéia);
   - administrar oxigênio 2 litros/minuto, via cateter nasal ou máscara nos pacientes com dispnéia;
   - ter por perto o "carrinho" de emergência;
   - administrar, conforme prescrição médica, corticosteróides (succinato sódico de hidrocortisona), Adrenalina 1:1.000 e difenidramina injetável. Se necessário, também são prescritos aminofilina, prometazina e/ou cloridrato de petidina;
   - executar a técnica de ressuscitação cardiopulmonar, se necessário;
   - estar sempre ao lado do paciente;
   - transmitir tranqüilidade e segurança ao paciente e seus familiares;
   - registrar os sinais e sintomas no prontuário do paciente, bem como a conduta e evolução clínica.

Tabela 10.27
Tipos de Reação de Hipersensibilidade (Classificação de Gell e COOMBS)[5]

Tipo	*Principais Sinais e Sintomas*	*Mecanismos*
I	Urticária, angioedema, *rash*, broncoespasmo, cólica abdominal, dor severa, agitação, ansiedade, hipotensão	Interação do antígeno com IgF ligado à membrana das células mastóides causando degranulação.
II	Anemia hemolítica	Anticorpos reagem com as células ligadas aos antígenos e ativa o complemento
III	Deposição de complexos imunes nos tecidos resultando em várias formas de dano tissular	Formação intravascular de complexos antígeno-anticorpos e deposição nos tecidos
IV	Dermatite de contato, formação de granuloma, rejeição de enxerto	Linfócitos T sensibilizados reagem com o antígeno para liberação de linfocinas

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 10.28 Sinais e Sintomas [7, 23]	
Reação alérgica localizada	Eritema, urticária, queimação, "agulhada" e prurido no local de infusão do antineoplásico e ao longo da veia
Reação alérgica generalizada	Urticária, agitação, náusea, edema facial, medo, hipotensão, cólica abdominal, desconforto respiratório, prurido, eritema cutâneo, tontura, tremores, constrição no tórax e/ou garganta e cianose

Prevenção

Verificar sempre os sinais vitais antes da aplicação do antineoplásico no paciente.

Asparaginase, bleomicina, cisplatina, paclitaxel, rituximab, trastuzumab, amifostina ou outros antineoplásicos responsáveis por resposta alérgica anterior devem ser mantidos em local de fácil acesso ampolas ou frascos de succinato sódico de hidrocortisona, adrenalina e difenidramina.

A administração de corticosteróides (Dexametasona, Hidrocortisona) e/ou anti-histamínicos (prometazina, difenidramina) deve preceder a infusão de antineoplásicos, tais como cisplatina, bleomicina, paclitaxel, teniposida, etoposida, ciclofosfamida e ifosfamida.

Em especial antes da primeira aplicação do rituximab, deve-se administrar paracetamol e difenidramina.

Paclitaxel e docetaxel requerem:

- Dexametasona.
- Difenidramina ou Prometazina.
- Antagonista H_2 (cimetidina ou ranitidina).

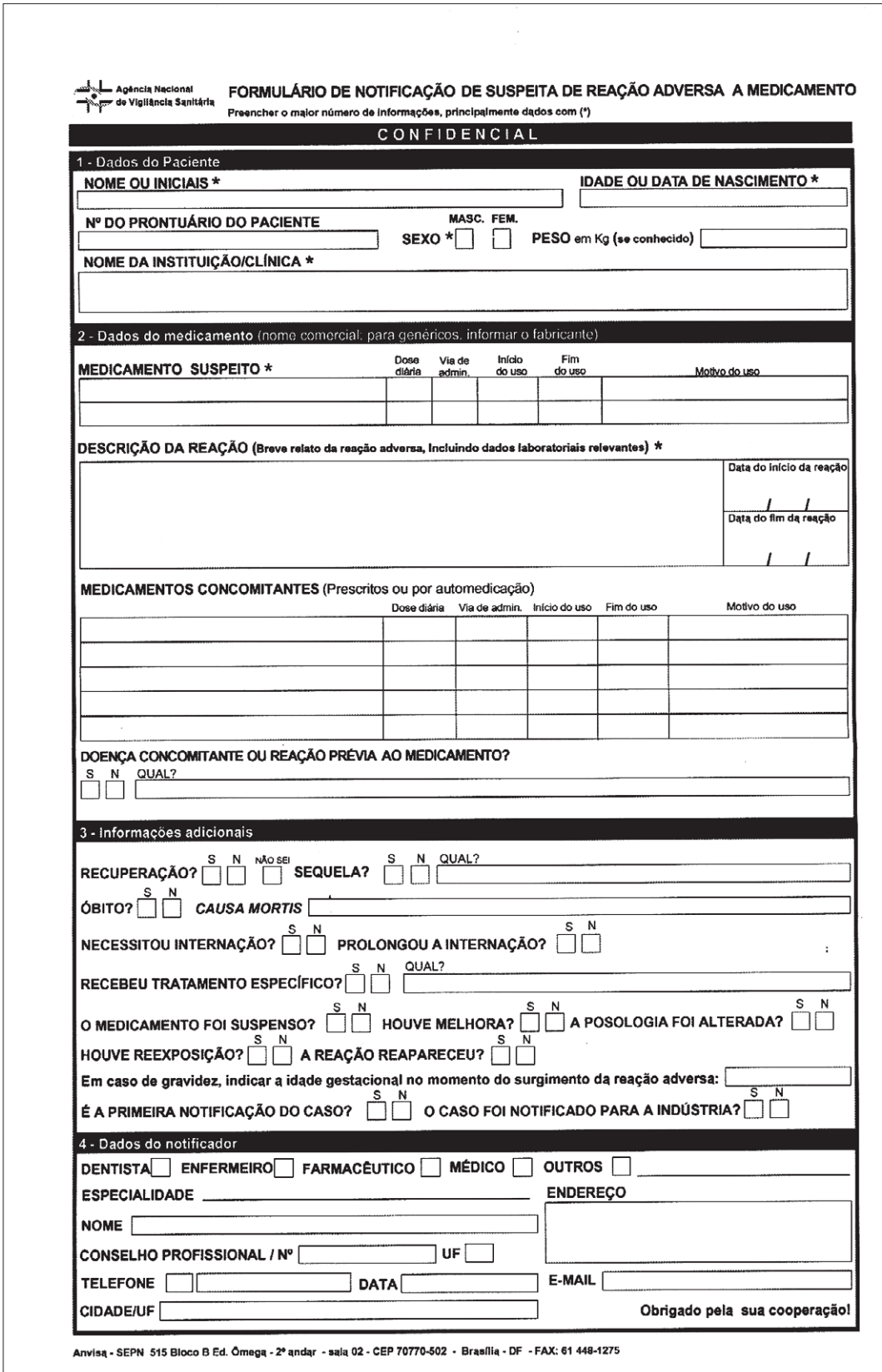
Conclusão

É preciso ter bastante cuidado com as toxicidades dos antineoplásicos, e a equipe multidisciplinar de uma central de quimioterapia (ambulatorial ou hospitalar) deve estar preparada para tomar providências, além de deter o conhecimento de cada toxicidade apresentada pelo paciente.

É necessário observar bem as reações adversas apresentadas pelos pacientes e se estão correlacionadas à qualidade do produto. É sempre importante salientar que produtos de boa qualidade são mais caros, mas trazem uma segurança maior para a instituição e para os profissionais. O mais importante é que proporcionam uma melhor qualidade de vida ao paciente, diminuindo as reações adversas e aumento o tempo de vida.

A Fig. 10.2 mostra o formulário de Notificação de suspeita de reação adversa e queixa técnica a medicamento da ANVISA. Sempre que aparecer qualquer suspeita de reação adversa a qualquer antineoplásico, o farmacêutico responsável pelo setor deverá preenchê-lo e enviá-lo para a ANVISA (o próprio *site* da ANVISA disponibiliza o formulário, que pode ser preenchido e enviado *on-line*: www.anvisa.gov.br).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO

Preencher o maior número de informações, principalmente dados com (*)

CONFIDENCIAL

1 - Dados do Paciente

NOME OU INICIAIS *

IDADE OU DATA DE NASCIMENTO *

Nº DO PRONTUÁRIO DO PACIENTE

SEXO * MASC. ☐ FEM. ☐

PESO em Kg (se conhecido)

NOME DA INSTITUIÇÃO/CLÍNICA *

2 - Dados do medicamento (nome comercial; para genéricos, informar o fabricante)

MEDICAMENTO SUSPEITO *	Dose diária	Via de admin.	Início do uso	Fim do uso	Motivo do uso

DESCRIÇÃO DA REAÇÃO (Breve relato da reação adversa, incluindo dados laboratoriais relevantes) *

Data do início da reação / /

Data do fim da reação / /

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Prescritos ou por automedicação)

	Dose diária	Via de admin.	Início do uso	Fim do uso	Motivo do uso

DOENÇA CONCOMITANTE OU REAÇÃO PRÉVIA AO MEDICAMENTO?

S ☐ N ☐ QUAL?

3 - Informações adicionais

RECUPERAÇÃO? S ☐ N ☐ NÃO SEI ☐ SEQUELA? S ☐ N ☐ QUAL?

ÓBITO? S ☐ N ☐ *CAUSA MORTIS*

NECESSITOU INTERNAÇÃO? S ☐ N ☐ PROLONGOU A INTERNAÇÃO? S ☐ N ☐

RECEBEU TRATAMENTO ESPECÍFICO? S ☐ N ☐ QUAL?

O MEDICAMENTO FOI SUSPENSO? S ☐ N ☐ HOUVE MELHORA? S ☐ N ☐ A POSOLOGIA FOI ALTERADA? S ☐ N ☐

HOUVE REEXPOSIÇÃO? S ☐ N ☐ A REAÇÃO REAPARECEU? S ☐ N ☐

Em caso de gravidez, indicar a idade gestacional no momento do surgimento da reação adversa:

É A PRIMEIRA NOTIFICAÇÃO DO CASO? S ☐ N ☐ O CASO FOI NOTIFICADO PARA A INDÚSTRIA? S ☐ N ☐

4 - Dados do notificador

DENTISTA ☐ ENFERMEIRO ☐ FARMACÊUTICO ☐ MÉDICO ☐ OUTROS ☐

ESPECIALIDADE

ENDEREÇO

NOME

CONSELHO PROFISSIONAL / Nº UF ☐

TELEFONE ☐ DATA

E-MAIL

CIDADE/UF

Obrigado pela sua cooperação!

Anvisa - SEPN 515 Bloco B Ed. Ômega - 2º andar - sala 02 - CEP 70770-502 - Brasília - DF - FAX: 61 448-1275

Fig. 10.2 — *Formulário de notificação de suspeita de reação adversa e queixa técnica a medicamento.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Bibliografia

1. Adami NP, Baptista AR, Fonseca SM, Paiva DRS. Extravasamento de drogas antineoplásicas – notificação e cuidados prestados. Rev Brasileira de Cancerol 47 (2): 143-51, 2001.
2. Ahana DN, Kunishi MM. Protocolos de enfermagem para tratamento do paciente oncológico. 2ª ed. São Paulo: Andrei, 372 p, 1992.
3. Anelli TFM. Quimioterapia. In: Brentani MM. Bases da Oncologia. São Paulo: Lemar, 23: 457-77, 1998.
4. Ayoub AC, Eira Frias MA da, Barros MA de, Kobayashi RM. Bases de enfermagem em quimioterapia. São Paulo: Lemar, 544 p, 2000.
5. Baquiran DC, Gallagher J. Cancer chemotherapy handbook. 1st ed. Lippincott, 1998.
6. Becher AE. Cancer Nursing. Mosby's Clinical Nursing Series. Philadelphia: Harcout Brace Company, 1990.
7. Bonassa EMA. Enfermagem em terapêutica oncológica. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000.
8. Burke MB, Wilkes GM, Ingeersen K. Cancer Chemoterapy — A Nursing Process Approach. 2nd ed. Jones and Bartlett Publishers, 1996.
9. Casciato DA, Lowitz BB. Manual de Oncologia Clínica. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1991.
10. Casciato DA, Lowitz BB. Manual of clinical oncology. 3rd ed. Little, Brown and Company, 1995.
11. Central de Quimioterapia do Hospital A. C. Camargo. Manual de Quimioterapia. São Paulo: Fundação Antônio Prudente, 1996.
12. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Calabresi P. Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: Goodman LS, Gilman AG. Bases farmacológicas da terapêutica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 51: 909-949, 1996.
13. Chamoro T. Cancer and Sexuality: A Cancer Source Book for Nurses. 6th ed. Atlanta: American Cancer Society, 1991.
14. Clamon GH. Extravasation. The Chemotherapy Source Book, 30: 607-611, 1996.
15. Clark JC, McGee RF. Enfermagem oncológica, um currículo básico. Porto Alegre: Artes Médicas, 586 p, 1997.
16. Collis CH. Complications of cancer management. Cap. 17, p. 263, 1991.
17. Compêndio médico. Dicionário brasileiro de medicamentos. 34ª ed. São Paulo: Andrei, 990 p, 1999.
18. Conti LMZ. Reações adversas a medicamentos. A Folha Médica 78(3): 29-33, 1979.
19. Cunningham D. Treatment of emesis induced by cytotoxic drugs. Hospital Update. Feb: 99, 1990.
20. Ellerby R et al. Quick reference handbook of oncology drugs. W. B. Saunders Company, 1996.
21. Fischer DS, Knobf MT, Durivage HJ. The cancer chemotherapy handbook. 5th ed. Mosby, 1997.
22. Fischer DS, Knobf MT. The cancer chemotherapy handbook. Year Book Medical Publishers, 1989.
23. Fonseca SM et al. Manual de quimioterapia antineoplásica. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 65-70, 2000.
24. Fundação Oncocentro de São Paulo. Manual de enfermagem oncológica. São Paulo: FOSP, 190 p, 1996.
25. Groenwald SL et al. Cancer nursing – principles and practice. 3rd ed. Jones and Bartlett Publishers, 1993.
26. Ignoffo RG, Friedman MA. Therapy of local toxicities caused by extravasation of cancer chemotherapeutic drugs. Cancer Treat Rev (7): 17-27, 1980.
27. Ingle RJ, Buresh TG, Wallston KA. Conditionability of Cancer Chemotherapy Patients. Morrow GR. Prevalence and Correlats of Anticipatory Nausea and Vomiting in Chemotherapy Patients; J National Cancer Institute 68: 585-588, 1982.
28. Instituto de Patologia Clínica H. Pardini. Manual de Exames, 2002.
29. Instituto Nacional do Câncer. Ações de enfermagem para o controle do câncer. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, INCA, 240 p, 1995.
30. Itano JK, Taoka KN. Core Curriculum for Oncology Nursing. 3rd ed. Oncology Nursing Society, 1991.
31. Jacobs M, Geels W. Signs and Symptons in Nursing: Interpretation and Management. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1990.
32. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. JAMA 234(12): 1.236-1.241, 1975.
33. Kaszyk LK. Cardiac toxicity associated with cancer therapy. Oncology Nursing Forum 13(4): 81-88, 1986.
34. Koletsky AJ et al. Second neoplasms in patients with Hodgkin´s disease following combined modality therapy. J Clin Oncol 4: 311-317, 1986.
35. Korolkovas A, França FFA. Dicionário terapêutico Guanabara. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Edição 2002/2003.
36. Kyle RS, Gent MA. Second malignancies after chemotherapy. In: Perry MC ed. The chemotherapy source book. Baltimore: Williams & Wilkins, 689-702, 1990.
37. Lawrence HJ, Goodnigth SH et al. Dimethylsulfoxide and extravasation of Anthracyckine agentes. Ann Intern Med 98: 1.025, 1983.
38. Llop JC, Mateu J, Lloreent A. Extravación de fármacos citostáticos: diagnóstico, evolución y tratamiento. Med Clin (Barc) 101(3): 105-109, 1993.
39. Meistrich ML et al. Gonadal dysfunction. In: DeVita Jr. VT et al. Principles and practice of oncology. Philadelphia: J. B. Lippincot, 2.758-2.773, 1997.
40. Muggia FM. Pulmonary toxicity of antitumor agents. Cancer Treat Rev 10:221, 1993.
41. Murad AM, Katz A. Oncologia: bases clínicas do tratamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 77, 1996.
42. Phillips LD. Manual de terapia intravenosa. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 415-47, 2001
43. Ringlei JW. Conduta diante da náusea e dos vômitos e de outros efeitos colaterais agudos associados à quimioterapia antineoplásica. In: Skell RT (org.). Manual de quimioterapia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 561-72, 1993.
44. Robins. Patologia estrutural e funcional. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

45. Rosenthal S et al. Medical care of the cancer patient. W.B. Saunders Company, 1987.
46. Schwartsmann G. Oncologia clínica: princípios e prática. Porto Alegre: Artes Médicas, 559 p, 1991.
47. Silva AC. Extravasamento de drogas vesicantes: relato de experiência. Rev Paul Enferm 11(1): 27-29, 1992.
48. Silva ACP, Bastos ESC, Castro IOR, Martin LGRM et al. Manejo dos Problemas Relacionados à Quimioterapia pela Equipe de Enfermagem – Parte I e II. Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia 2: 3-8, 1999.
49. Smith DS, Charmarro TP. Nursing care of patients undergoing chemotherapy and radiotherapy. Cancer Nurs 1: 129-134, 1978.
50. Tenenbaum L. Cancer Chemoterapy and Biotherapy - A reference guide. 2nd ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1994.
51. Tenenbaum L. Cancer chemotherapy. W. B. Saunders Company, 1989.
52. Zanchetta MS. Enfermagem em cancerologia: prioridades e objetivos assistenciais. Rio de Janeiro: Revinter, 160 p, 1993.
53. Zanini AC et al. Guia de medicamentos. São Paulo: Atheneu, 787 p, 1995.
54. Hesketh et al. J Clin Oncol, 15:103-109, 1997.
55. Chu E, Jr De Vita VT. Manual de drogas antineoplásica — em uso nos EUA — 2001. São Paulo: Andrei.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Capítulo 11

Principais Medicamentos Utilizados na Central de Quimioterapia

Apresentação

Neste capítulo serão abordados os principais medicamentos utilizados na central de quimioterapia, dispostos em ordem alfabética da denominação farmacológica.

Foram tratados os seguintes aspectos de cada medicamento:

- Siglas
- Uso (adulto e/ou pediátrico).
- Apresentação
- Armazenamento
- Via de administração
- Reconstituição
- Estabilidade após reconstituição
- Diluição
- Estabilidade após diluição
- Estrutura química
- Ligação às proteínas plasmáticas
- Descrição
- Indicações
- Contra-indicações
- Reações adversas
- Interações medicamentosas
- Posologia
- Excreção
- Exames solicitados

É importante lembrar que, antes de se iniciar o tratamento antineoplásico, é fundamental que a equipe de enfermagem realize os seguintes procedimentos:

- Aferição da pressão arterial.
- Pulso.
- Temperatura.
- Respiração do paciente; podendo-se estender para durante e após o tratamento. Caso seja necessário, pode-se verificar a glicemia do paciente através da glicemia capilar pré, per e pós tratamento, conforme prescrição médica.

É necessário haver uma boa relação entre o médico oncologista e a equipe multidisciplinar de uma central de quimioterapia. Isso, aliado a medicamentos de qualidade, proporciona ao paciente oncológico um tratamento digno, contribuindo para que tenha uma boa qualidade de vida. O farmacêutico deve aliar qualidade e preço na aquisição de medicamentos.

Para o cálculo de dosagem (Utyama *et al.*, 2003) de um determinado antineoplásico, conforme a prescrição médica, usa-se a regra de três. Por exemplo:

- 20 mg de metotrexato para um determinado paciente. Sabe-se que existe um frasco de 50 mg com 2 ml de solução. Então, usa-se o seguinte cálculo:

$$\begin{array}{l} 50\ \text{mg} \text{——} 2\ \text{ml} \\ 20\ \text{mg} \text{——} X \end{array}$$

$$X = \frac{20 \times 2}{50} \qquad X = 0{,}8\ \text{ml}$$

0,8 ml será administrado no paciente.

Cada soro contendo antineoplásico e medicamentos de suporte (antieméticos, antihistamínicos, hidratação) deverá ser rotulado com as seguintes informações:

- Nome do(a) paciente.
- Composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes.
- Via de administração.
- Velocidade e tempo de infusão.
- Data e hora da manipulação e estabilidade.
- Nome e CRF do(a) farmacêutico(a) responsável.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Índice dos Medicamentos Usados na Central de Quimioterapia

A

Ácido zoledrônico, ***152***
Alopurinol, ***153***
Amifostina, ***154***
Aminoglutetimida, , ***155***
Anastrozol, ***156***
Asparaginase, ***157***

B

Bacilo Calmette e Guérin, ***158***
Bicalutamida, ***159***
Bleomicina, sulfato de, ***160***
Bromoprida, ***161***
Buserelina, acetato de, ***162***
Bussulfano, ***163***

C

Capecitabina, ***164***
Carboplatina, ***165***
Carmustina, ***166***
Carmustina, implante de, ***168***
Ciclofosfamida, ***168***
Ciproterona, acetato de, ***170***
Cisplatina, ***171***
Citarabina, cloridrato de, ***173***
Cladribina, ***174***
Clodronato dissódico, ***175***
Clorambucil, ***176***

D

Dacarbazina, ***177***
Dactinomicina-D, ***179***
Daunorubicina, cloridrato de, ***180***
Dexametasona, fosfato dissódico de, ***182***
Dexrazoxano, cloridrato de, ***183***
Difenidramina, ***184***
Dimenidrinato, ***185***
Docetaxel, ***185***
Dolasetron, mesilato de, ***187***
Doxorrubicina, cloridrato de, ***188***

E

Epirrubicina, ***190***
Eritropoetina humana recombinante, ***192***
Estramustina, ***193***
Estreptozocina, ***194***
Etoposido, ***195***
Exemestano, ***196***

F

Filgrastima, ***197***
Floxuridina, ***198***
Fludarabina, fosfato de, ***199***
Fluorouracil, ***200***
Flutamida, ***201***
Formestano, ***202***
Fosfestrol tetrassódico, ***203***
Fotemustina, ***204***
Fulvestranto, ***204***

G

Gemcitabina, cloridrato de, ***205***
Goserelina, ***207***
Granisetrona, cloridrato de, ***208***

H

Hidroxiuréia, ***208***

I

Idarubicina, cloridrato de, ***209***
Ifosfamida, ***211***
Imatinib, mesilato de, ***213***
Interferon alfa-2a e alfa-2b, ***213***
Interleucina-2-recombinante, ***215***
Irinotecano, cloridrato de, ***216***
Isotretinolna, ***218***

L

Lenograstim, ***218***
Letrozol, ***219***
Leucovorina, ***220***
Leuprolida, acetato de, ***221***
Levofloxacina, ***222***
Lomustina, ***223***

M

Mecloretamina, ***224***
Medroxiprogesterona micronizado, acetato de, ***225***
Megestrol, acetato de, ***226***
Melfalano, ***227***
Mercaptopurina, ***228***
Mesna, ***229***
Metoclopramida, cloridrato de, ***230***
Metotrexato, ***231***
Miltefosina, ***233***
Mitomicina–C, ***234***
Mitotano, ***235***
Mitoxantrona, cloridrato de, ***236***
Molgramostina, ***238***

N

Nilutamida, ***239***

O

Octreotida, ***239***
Ondansetrona, cloridrato de, ***240***
Oprelvecina, ***242***
Oxaliplatina, ***242***
Oxicodona, cloridrato de, ***243***

P

Paclitaxel, ***244***
Pamidronato dissódico, ***246***
Pentostatina, ***247***
Prednisona, ***248***

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Procarbazina, cloridrato de, ***249***

Prometazina, cloridrato de, ***250***

Q

Quinuprustina + Dalfopristina, ***251***

R

Raltitrexato, ***253***

Ranitidina, cloridrato de, ***254***

Rituximab, ***255***

T

Talidomida, ***256***

Tamoxifeno, citrato de, ***257***

Tegafur e Uracila, ***258***

Teicoplanina, ***259***

Telitromicina, ***260***

Temozolomida, ***261***

Teniposido, ***263***

Tioguanina, ***264***

Tiotepa, ***265***

Topotecano, cloridrato de, ***266***

Toremifeno, ***267***

Trastuzumab, ***268***

Tretinoína, ***270***

Trimetrexato, ***271***

Triptorelina, acetato de, ***272***

Tropisetron, cloridrato de, ***273***

Vimblastina, sulfato de, ***273***

Vincristina, sulfato de, ***275***

Vinorelbina, ditartarato de, ***277***

NOVOS MEDICAMENTOS

Alimita®, ***278*** (PEMETREXED)

Aranesp®, ***279*** (DARBEPOETINA ALFA)

Campath®, ***279*** (ALEMTUZUMAB)

Dipeptiven®, ***279*** (ALANIL-GLUTAMINA 20%)

Erbitux® ou C225, ***279*** (CETUXIMAB)

Iressa® ou ZD 1839, ***279*** (GEFITINIB)

Mylotarg®, ***279*** (GEMTUZUMAB OZOGAMICINA)

Neulasta™, ***279*** (PEFGILERASTINA)

Palanosetron, ***280***

Panorex®, ***280*** (EDRECOLOMAB)

Rasburicase, ***281***

Tarceva® ou OSI 774, ***281*** (ERLOTINIB)

Thioxanthone, ***281*** (SR 271425)

Thymitag, ***281*** (NOLATREXED)

Velcode, ***281*** (BORTEZOMIB)

Zarnestra® ou R115777, ***282***

Zevalin®, ***282*** (IBRITUMOMAB TIUXETAN)

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

ÁCIDO ZOLEDRÔNICO

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola na dosagem de 4 mg como pó liofilizado. Ou, frasco-ampola na dosagem de 4 mg/5 ml (lançamento).

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua de 15 minutos utilizando 50 ml de solução de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%.

RECONSTITUIÇÃO: 5 ml de água para injeção da ampola fornecida na embalagem.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: 2-8ºC: 24 horas.

DILUIÇÃO: Cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. Estabilidade após diluição: 2-8ºC: 24 horas.

ESTRUTURA QUÍMICA:
1-hidroxi-2-imidazol-1-il-fosfonoetil.

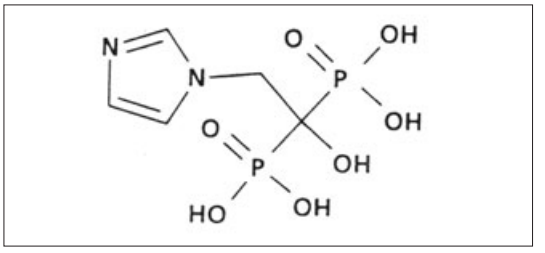


Fig. 11.1 — *Estrutura química do ácido zoledrônico.*

FÓRMULA MOLECULAR:
$C_5H_{10}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$.

COMPARAÇÃO ENTRE ÁCIDO ZOLEDRÔNICO E PAMIDRONATO: 88,4% de normalização do cálcio sérico atingidos no 10º dia, *versus* 69,7% para o pamidronato 90 mg.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: Aproximadamente 22%.

DESCRIÇÃO: É um novo membro altamente potente de um grupo de substâncias denominadas bifosfonatos, que são utilizados para reduzir a quantidade de cálcio no sangue em situações em que este se encontra muito elevado. Um motivo pelo qual a quantidade de cálcio no sangue pode estar aumentada é a presença de um tumor. Isto se deve ao fato de os tumores poderem acelerar a renovação óssea normal de tal forma que aumenta a liberação de cálcio a partir do osso. Essa condição é conhecida como hipercalcemia induzida por tumor. Portanto, o ácido zoledrônico é utilizado para baixar a quantidade de cálcio no sangue de pacientes com hipercalcemia induzida por tumor. O ácido zoledrônico administrado endovenoso é eliminado em três fases: desaparecimento bifásico rápido da circulação sistêmica, com meia-vida de 0,23 e 1,75 horas, seguido de uma longa fase de eliminação, com meia-vida de eliminação terminal de 167 horas.

MECANISMOS DE AÇÃO: Inibição da maturação dos osteoclastos. Inibição do recrutamento dos osteoclastos para o local da reabsorção óssea. Supressão da função dos osteoclastos maduros. Produção reduzida de citocinas (por exemplo, interleucina-6). Atividade antitumoral direta (citostática e citolítica). Inibição da disseminação de célula tumoral, invasão e adesão à matriz óssea. Efeitos antiangiogênicos.

INDICAÇÕES: Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor. Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (fraturas patológicas, compressão espinhal, radioterapia/cirurgia nos ossos ou hipercalcemia induzida por tumor) em pacientes com tumor maligno avançado com comprometimento ósseo.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula ou outros bifosfonatos. Gravidez. Lactação. Pacientes com creatinina sérica > 4,5 mg/dl (avaliar a relação risco/benefício).

REAÇÕES ADVERSAS: ***Leves e transitórias***: Febre (muito comum), calafrios e dor óssea e/ou muscular. ***Comum:*** pancitopenia, confusão, conjuntivite, náusea, vômito, prurido, eritema, *rash* (erupção), dor esquelética, fadiga, artralgia, bradicardia, aumento de creatinina, dor no peito, alteração do paladar, sede, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. ***Incomum:*** trombocitopenia, cefaléia. ***Muito rara:*** insuficiência renal aguda.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Aminoglicosídeos:* pois ambos os fármacos podem exercer efeitos aditivos, tendo como resultado uma menor concentração de cálcio

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

e magnésio sérico durante períodos mais prolongados do que o necessário. Não foram detectadas interações medicamentosas com agentes antineoplásicos, diuréticos, antibióticos e analgésicos. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia (diminuição do magnésio sérico) durante o tratamento.

INCOMPATIBILIDADE: Não misturar a solução reconstituída com soluções contendo cálcio, tais como solução de Ringer.

POSOLOGIA: 4 mg, EV, em 15 minutos, a cada 30 dias. Em falha ou re-tratamento: 8 mg, EV, em 15 minutos. Administrar através de uma linha de infusão separada, não devendo ser misturado com outros medicamentos.

EXCREÇÃO: Excretado inalterado por via renal.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. Uréia e creatinina. Cálcio iônico. Cálcio. Magnésio. Fósforo. Glicose.

Bibliografia: 1) Cancer, 1309-1312, 1993. 2) J Bone Miner Res, 9:745-751, 1994. 3) J Clin Oncol, 19(2):558-567, 2001. 4) Lung Cancer, vol 34, supl. 01, 2001. 5) Proc ASCO, 22: 1693, 2003. 6) Proc ASCO, 22: 1721, 2003. 7) Proc ASCO, 22: 1737, 2003. 8) Proc ASCO, 22: 187, 2003. 9) Proc ASCO, 22: 188, 2003. 10) Proc ASCO, 22: 2245, 2003. 11) Proc ASCO, 22: 3054, 2003. 12) Proc ASCO, 22: 3058, 2003. 13) Proc ASCO, 22: 3062, 2003. 14) The Cancer Journal, Vol. 07:377-387, 2001

ALOPURINOL

Uso adulto e pediátrico**.**

APRESENTAÇÃO: Comprimidos na dosagem de 100 mg e 300 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (até 30ºC). Proteger da luz e da umidade.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

BIODISPONIBILIDADE: Por via oral é de 90%, com um pico plasmático de alopurinol na hora e de alopurinol mais metabólito ativo em três ou quatro horas.

DESCRIÇÃO: O alopurinol metaboliza-se quase por completo no fígado.

MECANISMO DE AÇÃO: O alopurinol e seu principal metabólito ativo, a aloxantina, inibem a xantinooxidase, responsável pela conversão de hipoxantina em xantina e desta em ácido úrico; assim, a síntese deste se reduz, diminuindo os níveis plasmáticos e a excreção renal. A síntese de purinas também é inibida. A redução dos níveis de ácido úrico auxilia a mobilização dos depósitos de uratos dos tecidos. Devem ser evitados os alimentos com alto teor de purinas (sardinhas, enchova) e quantidades elevadas de álcool. Os pacientes com cálculos de ácido úrico ou nefropatia por ácido úrico devem ingerir, pelo menos, dois litros de líquido por dia e manter o pH urinário entre 6,4 e 6,8.

ESTUTURA QUÍMICA:
1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-ol.

INDICAÇÕES: ***Adultos:*** hiperuricemias primárias e secundárias. Gota. Nefropatia errática. Nefrolitíase por ácido úrico. ***Crianças e adolescentes:*** nefropatia por ácido úrico durante o tratamento da leucemia.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao alopurinol. Gravidez. Lactação.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (queda de cabelo). Artralgia. Aumento transitório das enzimas hepáticas. Cefaléia. Diarréia. Discrasias sangüíneas. Dor abdominal. Febre. Formação de cálculos de xantina. Hepatite. Náuseas. Nefrite. Neurite periférica. Pode ocorrer um ataque de gota aguda durante a primeira etapa do tratamento. Síndrome de Lyell. Síndrome de Stevens-Johnson. Sonolência. Urticária. Vasculite. Vertigem. Vômitos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: O alopurinol potencializa a ação de mercaptopurina, dicumarínicos e teofilina. A ação do alopurinol é atenuada pela sulfopirazona, probenecida e benzobromarona. A administração conjunta de alopurinol e ampicilina ou amoxicilina pode aumentar a freqüência de *rash* cutâneo. Quando se associa alopurinol a álcool, pode ser afetada a capacidade de dirigir veículos ou o manuseio de máquinas. *Com azatioprina:* aumenta a mielodepressão. *Com clorpropamida:* aumenta a atividade hipoglicêmica em pacientes com função renal alterada. *Com ciclosporina:* aumenta a concentração plasmática de ciclosporina. *Com*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

ciclofosfamida, doxorrubicina, bleomicina, procarbazina, mercaptopurina e mecloretamina: parece aumentar a mielodepressão. *Com salicilatos e agentes uricosúricos:* diminui a atividade terapêutica do alopurinol.

POSOLOGIA: ***Dose habitual:*** 100 a 200 mg/dia em condições discretas ou 300 a 600 mg/dia em condições moderadamente graves ou 700 a 800 mg/dia em condições graves. ***Em crianças:*** 10 mg/kg/dia. Dose máxima é de 400 mg/dia. ***Em insuficiência renal ou hepática:*** Reduzir a dose. Tomar os comprimidos após as refeições.

EXCREÇÃO: Urina. Fezes (20%).

AMIFOSTINA

Uso adulto**.**

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola de 10 ml na dosagem de 500 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (até 25ºC).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua de 15 minutos. Subcutâneo (SC).

RECONSTITUIÇÃO: Deve ser reconstituído com 9,7 ml de solução de cloreto de sódio estéril a 0,9%.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Temperatura ambiente (15-25°C): seis horas. Temperatura de 2-8°C: 24 horas.

ESTRUTURA QUÍMICA:
Amifostina (etanotiol, 2-[(3-aminopropil) amino] diidrogênio fosfato (éster).

DESCRIÇÃO: A amifostina é uma substância capaz de proteger os tecidos sadios da toxicidade severa associada com a quimioterapia intensiva com agentes alquilantes e platina. Foi observado um aumento de 1,5 vez na resistência à nefrotoxicidade induzida pela cisplatina. Protege a maior parte dos tecidos, exceto os da medula espinhal e do encéfalo. Os tecidos tumorais não são protegidos pelos agentes alquilantes ou são protegidos em grau muito baixo. Esse mecanismo de proteção seletiva parece ser devido a características do microambiente tumoral que impedem a entrada do fármaco e do seu metabólito ativo em quantidades adequadas às células transformadas. Estudos sugerem que essa ação poderia estar relacionada com um bloqueio da divisão das células dos tecidos não-tumorais, mediante a inibição da enzima topoisomerase II exercida por um metabólito da amifostina, com o qual a probabilidade de que ocorram danos no DNA das células normais devido aos agentes alquilantes estaria reduzida. É uma pró-droga que é desfosforilada pela fosfatase alcalina para o metabólito ativo WR-1065 (tiol livre).

PRECAUÇÕES: Monitorizar a pressão arterial durante a infusão (a cada cinco minutos durante administração), que deve ser realizada com o paciente adequadamente hidratado e em posição supina durante a infusão. Monitorar a calcemia durante a infusão de doses múltiplas dentro de um período de 24 horas, se for necessário administrar suplementos de cálcio. Monitorar níveis de cálcio nos pacientes com síndrome nefrótica. Fazer as reposições devidas. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados. Recomenda-se o uso de medicação antiemética incluindo dexametasona 20 mg e antagonistas 5-HT_3, antes e durante a infusão de amifostina, principalmente quando se usa a cisplatina.

INDICAÇÕES: É indicado para proteção contra toxicidade hematológica induzida por agentes quimioterápicos que se unem ao DNA (ciclofosfamida, mitomicina-C e análogos da platina). É também indicado como proteção contra toxicidade não hematológicas, agudas e cumulativas (nefro, neuro e ototoxicidade), associadas à terapia à base de platina. Agente radioprotetor avaliado para a prevenção de xerostomia e mucosite em pacientes submetidos à terapia de radiação (RT).

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao aminotiol e seus componentes. Gravidez. Lactação. Hipotensos. Desidratados. Portadores de insuficiência hepática ou renal. Crianças e idosos (> 70 anos).

REAÇÕES ADVERSAS: Alterações do paladar (gosto metálico). Calafrios ou sensação de frio. Crises de espirros. Diminuição da concentração do cálcio sérico. Hipotensão arterial.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Náuseas e/ou vômitos. Reações alérgicas. Reações de hipersensibilidade aguda incluindo anafilaxia. Sensação de ondas de calor. Soluços. Sonolência. Tonteiras.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Anti-hipertensivos:* potencializa hipotensão.

INCOMPATIBILIDADE: Aciclovir. Anfotericina B. Cisplatina. Glicose 5%. Idarubicina. Miconazol. Proclorperazina.

POSOLOGIA: Dose de 910 mg/m² de superfície corpórea, administrada uma vez ao dia, em infusão endovenosa com 250 ml de cloreto de sódio 0,9%, 15 minutos de duração, iniciando-se 30 minutos *antes* da quimioterapia. A primeira dose é aplicada justamente antes da administração do antineoplásico e repete-se duas horas depois. Se a dose recomendada não é bem tolerada, deve-se continuar com uma menor, ou partir de 740 mg/m², 600 mg/m² ou 450 mg/m², as mais elevadas que o paciente possa tolerar. *Subcutâneo (SC)*: 500 mg de amifostina, 30 minutos antes da radiação diária, cinco vezes por semana (Proc ASCO 22:3154, 2003). Não é necessário redução da dose em caso de disfunção hepática.

AMINOGLUTETIMIDA

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Comprimidos em frasco de vidro com 100 unidades na dosagem de 250 mg.

ARMAZENAMENTO: Abaixo de 30ºC, protegido do calor, da luz e da umidade.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via Oral (VO).

ESTRUTURA QUÍMICA:
2-(p-aminofenil)-2-etilglutetimida.

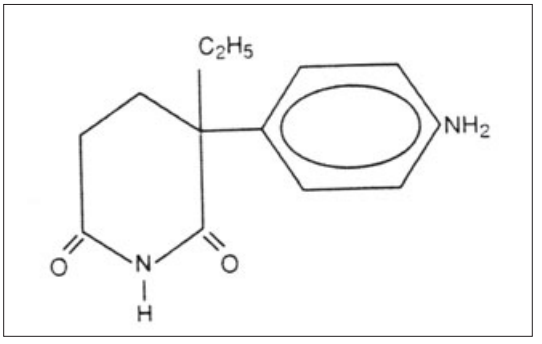


Fig. 11.2 — *Estrutura química da aminoglutetimida.*

DESCRIÇÃO: Inibe o citocromo P-450 presente em diversas células normais e nas de carcinoma de mama. Deste modo bloqueia a aromatização necessária para a transformação de andrógenos em estrogênios, substâncias que atuam como estimulantes do crescimento dos tumores mamários hormoniosensíveis. Também atua inibindo outros processos de hidroxilação nas sínteses corticosupra-renais de glicocorticóides e mineralocorticóides. Diminui os níveis de andrógenos observando-se melhorias clínicas subjetivas e objetivas em pacientes com carcinoma prostático. É bem absorvida no trato gastrintestinal. Metaboliza-se no fígado, sendo seu principal metabólito a *N*-acetilaminoglutetimida. Removível por hemodiálise. Suprime a função adrenal em três a cinco dias.

MEIA-VIDA: É de 13 horas, reduzindo-se a sete horas após um tratamento prolongado (duas a 32 semanas) dado que a aminoglutetimida é um indutor das enzimas hepáticas e acelera o próprio metabolismo.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: de 20% a 25%.

INDICAÇÕES: Carcinoma metastático de mama. Na pós-menopausa, em pacientes ovariectomizadas e sensíveis aos estrogênios. Como tratamento paliativo do carcinoma de próstata metastático. Síndrome de Cushing por hiperplasia, adenoma ou carcinoma corticosupra-renal. Nestes casos se administra como medicação pré-operatória ou ante uma recorrência após uma supra-renalectomia.

CONTRA-INDICAÇÕES: Reações graves de hipersensibilidade à droga. Gravidez. Lactação. Porfirias induzidas. Varicela existente ou recente ou herpes-zóster: Deverá ser avaliada a reação risco-benefício em hipotireoidismo e infecção.

REAÇÕES ADVERSAS: Cefaléias, enjôos, hipotensão ortostática, taquicardia e mialgias. Com menor freqüência, hirsutismo e sintomas de masculinização em mulheres. Com o uso a longo prazo, raramente se produz hipotireoidismo e bócio (a aminoglutetimida bloqueia a incorporação de iodo à tirosina). Devido à aceleração do metabolismo da droga, a maioria das reações adversas diminui em incidência a gravidade após as primeiras duas a seis semanas de tratamento. É freqüente a observa-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

ção de obnubilação, letargia, ataxia, náuseas, vômitos e diarréias. Hiponatremia. Leucopenia e agranulocitose. Ocasionalmente, foram registrados distúrbios da função hepática (do tipo colestático com exantema pruriginoso). Os efeitos colaterais dependem da dose, exceto o exantema cutâneo associado ou não à síndrome febril que aparece na primeira e segunda semanas após o início do tratamento e dura de sete a 10 dias.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Devido à ação indutora de enzimas hepáticas, a aminoglutetimida acelera a própria degradação e a de outras drogas (glicocorticóides sintéticos como a dexametasona), antidiabéticos orais e anticoagulantes cumarínicos. Se necessário, será elevada a dose destes fármacos. Álcool pode potencializar os efeitos da aminoglutetimida. Com diuréticos, ocorre aumento da hiponatremia.

POSOLOGIA: ***Carcinoma de mama metastático ou de próstata:*** Pode se iniciar com 250 mg/dia. Esta dose poderá ser aumentada em 250 mg cada semana até a obtenção da máxima tolerada, sem ultrapassar, porém, os 1.000 mg/dia divididos em quatro doses. Terapêutica suplementar: dado que suprime a produção de glicocorticóides, em pacientes tratados com esta droga se deverá administrar de forma simultânea com eles, ou seja, com 30 mg de hidrocortisona/dia (preferencialmente 20 mg pela manhã e 10 mg à tarde/noite) ou 37,5 mg/dia de acetato de cortisona (25 mg pela manhã e 12,5 mg à tarde). Primeira semana: duas tomadas de ½ comprimido (250 mg) ao dia, às 8-9h e às 16-18h. Segunda semana: duas tomadas de um comprimido (500 mg) ao dia, às 8-9h e às 16-18h. E, se necessário: Terceira semana: três tomadas de um comprimido (750 mg) ao dia, às 8-9h, às 12-14h e às 16-18h. Quarta semana em diante: quatro tomadas de um comprimido (1.000 mg) ao dia, às 8-9h, 12-14h, às 16-18h e às 20-22 h. ***Síndrome de Cushing: Adenoma adrenocortical:*** uma dose de 250 mg, duas a três vezes ao dia. ***Carcinoma adrenocortical:*** uma dose de duas a quatro vezes ao dia. ***Síndrome do ACTH ectópico:*** 250 mg, quatro a sete vezes ao dia. Em caso de respostas adversas pode ser necessário reduzir a dose ou suprimir temporariamente o tratamento. ***Dose máxima:*** Até 2 g/dia. Não foi estabelecida a dosagem em pediatria. Não é necessário redução da dose em caso de disfunção hepática.

EXCREÇÃO: Elimina-se pelo rim, 50% sem metabolizar.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas (a cada duas semanas). TGO, TGP, bilirrubina total e frações, Atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina e gama-GT. Uréia e creatinina.

ANASTROZOL

Uso adulto.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (até 30ºC).

APRESENTAÇÃO: Comprimidos em embalagens com 28 comprimidos na dosagem de 1 mg.

DESCRIÇÃO: Muitos tumores de mama possuem receptores estrogênicos que estimulam seu crescimento. Nas mulheres pós-menopausadas o estradiol é produzido a partir da conversão de androstenodiona em estrona, pela ação do complexo enzimático aromatase presente nos tecidos periféricos, para finalmente converter-se em estradiol. A diminuição dos níveis plasmáticos de estradiol tem efeito benéfico nas mulheres com câncer da mama, já que muitos desses possuem receptores estrogênicos. O anastrozol é um inibidor seletivo não-esteroidal da aromatase, diminui a concentração sérica de estradiol sem afetar os níveis de corticosteróides ou de aldosterona. É um potente inibidor da aromatase não-hormonal e muito seletivo. Reduz 70% do estradiol em 24 horas e 80% após a segunda semana. O metabolismo do anastrozol ocorre por N-desalquilação, hidroxilação e glucuronidação. Sua absorção é rápida e a concentração plasmática máxima aparece duas horas depois de sua administração por via oral em jejum. A ingestão de alimentos *não* afeta a absorção nem diminui significativamente os níveis plasmáticos do fármaco. Eficácia clínica comparável à do tratamento hormonal padronizado com acetato de megestrol.

ESTRUTURA QUÍMICA:
Compreendea 2,2'*[1* H-1,2,4-triazol-1 -ilmetil]-1, 3-fenileno]bis[2-metilpropionotrila].

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 40%.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

MEIA-VIDA: 40 a 50 horas.

BIODISPONIBILIDADE: De 100%.

INDICAÇÕES: No tratamento do câncer de mama avançado em mulheres pós-menopáusicas, nas quais houve progressão da doença após o tratamento com tamoxifeno ou outro antiestrogênio.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Crianças. Hemofilia. Hemorragia digestiva alta. Mulheres pré-menopáusicas. Pacientes com doença hepática moderada a severa. Pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 20 ml/min.).

REAÇÕES ADVERSAS: Adelgaçamento dos cabelos. Rara as alterações hepáticas (aumento de gama-GT e de fosfatase alcalina). Anorexia (17%). Astenia (16%). Aumento do peso. Cefaléia (13%). Cólicas abdominais (7%). Constipação (7%). Diarréia (8%). Dispnéia (9%). Dor (10%). Dor óssea (6%). Dor pélvica (5%). Edema periférico (5%). Exantema. Hemorragia vaginal (2%). Leucopenia e anemia leves (raro). Mialgia/fadiga (raros). Náuseas (16%). Parestesia (4%). Pequenos aumentos do colesterol total e do LDL-colesterol. *Rash* (5%). Rubores. Secura vaginal. Sonolência. Sudorese (1,5%). Vertigem (6%). Vômitos (9%).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Os tratamentos com estrogênio não devem ser administrados concomitantemente com anastrozol porque eles tornam ineficaz sua ação farmacológica. Não há informações clínicas até o presente sobre o uso de anastrozol em combinação com outras drogas antineoplásicas.

POSOLOGIA: 1 mg por via oral, uma vez ao dia. Não é necessário redução da dose em caso de disfunção renal. Reduzir a dose em caso de disfunção hepática.

EXCREÇÃO: 85% eliminados pela bile. 11% pelos rins, sendo 10% sob a forma inalterada e 60% como metabólitos. Eliminação lenta, com uma meia-vida de eliminação plasmática de 40 a 50 horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, Bilirrubina total e frações, Atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Gama-GT.

ASPARAGINASE

Sigla: L-ASP; ASP.
Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola de 10 ml contendo 10.000 UI de asparaginase.

ARMAZENAMENTO: 2-8°C.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Intramuscular (IM). Endovenosa sob infusão contínua (uma hora).

RECONSTITUIÇÃO: 5 ml de cloreto de sódio 0,9% (para endovenosa). 2 ml de cloreto de sódio 0,9% (para intramuscular).

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: 2-8ºC: oito horas.

ATENÇÃO: Agitar o frasco com movimentos leves para não perder a potência. Agitação excessiva pode causar inativação da enzima.

TESTE (Asparaginase PÓ + 5 ml de Cloreto de sódio 0,9%): 0,1 ml da solução de asparaginase + 9,9 ml de Cloreto de sódio 0,9% Aplicar 10 unidades Intradérmico. Aguardar uma hora. Teste Negativo. Qualquer alteração no teste comunicar ao médico. Após teste negativo aplicar a solução de asparaginase intramuscular (IM) correspondente a concentração solicitada. Um teste negativo *não* exclui a possibilidade de reação. Evitar o contato da droga com a pele, membranas mucosas e os olhos, além da inalação de pó ou de vapores.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 30%.

MEIA-VIDA: *IM:* 39 a 49 horas. *EV:* 8 a 30 horas.

DESCRIÇÃO: Asparaginase (L-asparagina amidoidrolase) é uma enzima extraída da *Escherichia coli* e outras espécies *(Serratia marcescens, Erwinia caratovora)*, que hidrolisa a asparagina para dar ácido aspártico e amoníaco. O mecanismo de ação antineoplásico está baseado na capacidade de diminuir os níveis circulantes de asparagina, substância que algumas células leucêmicas, em particular as da leucemia linfocítica aguda, são incapazes de elaborar e obtêm de uma fonte extracelular. As células normais não são

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

afetadas porque são capazes de sintetizar a asparagina que necessitam. A redução plasmática de L-asparagina provocada pela L-asparaginase significa a interrupção do suprimento do aminoácido a essas células e sua conseguinte incapacidade para sintetizar proteínas. A citotoxicidade do fármaco é proporcional à inibição da síntese protéica. Por ser uma proteína, a asparaginase não é absorvida no trato digestivo. Administra-se por via parenteral (EV/IM) e apresenta uma meia-vida plasmática longa (14 a 22 horas). Embora sua difusibilidade e farmacocinética sejam limitadas à nível do sistema nervoso central, tem sido empregada como antileucêmico em infiltrações do tecido nervoso. Carcinogênica. Teratogênica.

INDICAÇÕES: Tratamento de pacientes com leucemia linfocítica aguda na fase de indução de remissão, associada a outros agentes antineoplásicos. Indução de remissões da enfermidade na infância. Não é recomendado para tratamento de manutenção.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Paciente com pancreatite ou história de pancreatite. Reações anafiláticas prévia à droga.

REAÇÕES ADVERSAS: Anafilaxia aguda. Anorexia (40% a 50%). Aumento de Colesterol total e frações. Azotermia. Cefaléia. Coagulação intravascular disseminada. Depressão da albumina sérica. Diminuição do fibrinogênio e de outros fatores da coagulação (fator VII, VIII, IX XI, proteína C e 5, plasnenogênio. Observada em mais de 50% dos pacientes). Dispnéia. Efeitos neurológicos (20% a 30%). Erupções cutâneas. Fadiga. Febre. Hepatotoxicidade: aumento de TGO, TGP, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações. Hiperglicemia com glicosúria e poliúria. Hipertermia fatal. Hipotensão. Letargia. Leucopenia acentuada. Náuseas e vômitos leves. Pancreatite (10%). *Rash* cutâneo. Reações alérgicas. Sonolência. Tremores.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Com citarabina:* ação sinérgica. *Com mercaptopurina:* aumenta hepatotoxicidade. *Com prednisona:* aumento do efeito hiperglicêmico. *Com vincristina:* aumento do efeito neurológico. O uso de asparaginase pode diminuir ou abolir o efeito citostático do metotrexato, por isso estes agentes não devem ser empregados em conjunto. o metotrexato não deve ser administrado até que os níveis séricos de asparaginase diminuam até os valores normais. *Radiação:* não realizar concomitante.

INCOMPATIBILIDADE: Diluentes contendo metanol, acetona e clorofórmio. Metotrexato não deve ser administrado durante ou logo após o tratamento com asparaginase, pois haverá diminuição do seu efeito terapêutico. Não usar equipo com filtro até 0,2 mícron.

POSOLOGIA: Material de emergência no caso de reação alérgica: *prometazina, epinefrina, succinato sódico de hidrocortisona e difenidramina injetável. Regime Linker* (Blood 69: 1242-1248, 1987 e Blood 78: 2814-2822, 1991): *Daunorrubicina:* 50 mg/m^2 a cada 24 horas no 1º-3º dia. *Prednisona:* 60 mg/m^2 por via oral divididos em três doses no 1º-28º dia. *Vincristina:* 2 mg/m^2, EV, no 1º, 8º, 15º e 22º dia. *Asparaginase:* 6.000 Ul/m^2 IM no 17º-28º dia. Se medula óssea no 14º dia for positiva para leucemia residual: Daunorrubicina: 50 mg/m^2, EV no 15º dia. Se medula óssea no 28º dia for positiva para leucemia residual: *Daunorrubicina:* 50 mg/m^2, EV 29º e 30º dia. *Prednisona:* 60 mg/m^2 por via oral no 29º-42º dia. *Vincristina:* 2 mg/m^2, EV no 29º e 36º dia. *Asparaginase:* 6.000 Ul/m^2, lM no 29º-35º dia. *OBS.:* Omitir a dose se o *clearance* de creatinina urinário estiver menor que 60 ml/minuto. Não é necessário redução da dose em caso de disfunção hepática.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, Bilirrubina total e frações, Atividade de protrombina (AP), fibrinogênio. Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Proteínas totais e frações. Glicose. Amilase. EAS + PHQ. *Clearance* de creatinina urinário.

BACILO CALMETTE E GUÉRIN

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola na dosagem de 40 mg.

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC e ao abrigo da luz.

DILUIÇÃO: 1 ml do diluente que acompanha o produto: cloreto de sódio 0,9%.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

DESCRIÇÃO: O BCG® (Bacilo Calmette e Guérin) é uma cepa atenuada do *Mycobacterium bovis*. Produz imunoestimulação inespecífica. Cada ampola contém cerca de 200 milhões de bacilos vivos, liofilizados.

INDICAÇÃO: Carcinoma superficial de células transicionais de bexiga.

REAÇÕES ADVERSAS: Cistite química (71% a 91%). Cistite bacteriana (10% a 21%). Hematúria macroscópica (30% a 46%). Febre + Calafrios (18% a 39%). Síndrome "gripal" (9% a 28%). Astenia (9% a 16%). Pneumonite (2% a 3%). Hepatite (1% a 3%). Orquite (1% a 3%). Incontinência urinária (3%). Eliminação de debris (13%).

POSOLOGIA: Indução durante seis semanas, descansa três meses. Depois faz três semanas e descansa seis meses, sucessivamente neste esquema até completar três anos.

EXAMES SOLICITADOS: EAS + PHQ. Cultura e antibiograma.

BICALUTAMIDA

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Comprimidos revestidos na dosagem de 50 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (abaixo de 30°C).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

DESCRIÇÃO: Antiandrogênico não-esteróide. Seu mecanismo de ação desenvolve-se por inibição da captação dos androgênios (antiandrogênio) pelos seus receptores específicos nas células-alvo, por isso, no carcinoma de próstata possui ação contrária ao efeito da testosterona (como na castração). Racemato cuja atividade biológica deve-se ao enantiómero R (meia-vida de eliminação é de sete dias). Biotransformação hepática via oxidação e glicuronidação. Absorve-se no trato digestivo após a sua administração oral e metaboliza-se no fígado. Apresenta uma ampla farmacocinética e biodisponibilidade.

AÇÃO ESPERADA: Inibe o estímulo androgênico resultando assim na regressão dos tumores prostáticos.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 96%. Possui uma meia-vida prolongada, o que permite um esquema posológico cômodo com uma tomada a cada 24 horas.

ESTRUTURA QUÍMICA:
(RS) - 4' - ciano - 3 - [(4 - fluorofenil) sulfanil] - 2 - hidroxi - 2 - metil - 3' - (trifluorometil) - propiona - nilida.

INDICAÇÕES: Câncer avançado da próstata em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica (estádio D_2).

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Mulheres. Crianças.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (< 5%). Alterações hepáticas. Anemia (7%). Astenia. Coceira. Constipação (10%). Diarréia (10%). Dificuldades urinárias. Dor generalizada (27%). Fraqueza. Ginecomastia (38%). Hematúria (7%). Hipersensibilidade das mamas (39%). Impotência (5%). Náuseas (11%). Noctúria (9%). Ondas de calor (49%). Parestesia (6%). Pele seca. *Rash* (6%). Sudorese (6%). Vertigem (6%). Vômitos (3%). Xerostomia.

RAROS: Insuficiência cardíaca, boca seca, anorexia, tontura, insônia, alopecia, hiperglicemia (5%), ganho de peso, dor abdominal, diminuição da libido, leucopenia.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Monitorizar o tempo de atividade de protrombina em pacientes com uso de anticoagulantes cumarínicos.

POSOLOGIA: 1 comprimido de 50 mg uma vez ao dia. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal e hepático leve. Reduzir a dose no caso de disfunção hepática com bilirrubina >3,0 mg/dl.

EXCREÇÃO Urina. Bile.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. TGO, TGP, Bilirrubina total e frações, Atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. EAS + PHQ (observar hematúria).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

BLEOMICINA, Sulfato de

Sigla: BLEO; BLE.

Uso adulto e pediátrico**.**

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola na dosagem de 15 UI (15 mg) de sulfato de bleomicina.

ARMAZENAMENTO: 2-8°C.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa (EV). Intracavitária. Intramuscular (IM). Intrapleural. Subcutânea (SC).

RECONSTITUIÇÃO: 1- Dissolver o conteúdo de uma ampola (15 Unidades) em 5 ml ou mais de cloreto de sódio 0,9% ou água destilada. 2- Diluir a droga reconstituída em 100 ml de cloreto de sódio 0,9%. 3- Administrar lentamente por um período de 15 minutos.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Temperatura ambiente: até 24 horas.

pH: pH após a reconstituição é de 4,5 a 6,0.

ESTRUTURA QUÍMICA:

DESCRIÇÃO: Antibiótico citotóxico isolado de culturas do *Streptomyces verticillus*. Provavelmente inibe síntese do DNA. É droga ciclo-celular não-específica. Inativa quando por via oral. Não atravessa a barreira hematoencefálica. Teratogênica. Carcinogênica. Potencialmente esterilizante.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 1%.

MEIA-VIDA: 115 minutos em pacientes com depuração de creatinina maior que 35 ml/min.

INDICAÇÕES: PALIATIVO**:** Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (boca, língua, amígdalas, nasofaringe, orofaringe, seios paranasais, palato, lábios, mucosa bucal, gengiva, epiglote, laringe), de pele, de pênis e de colo uterino e vulva. A resposta à bleomicina é menor nos pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos previamente à irradiação. Linfomas (Hodgkin e não-Hodgkin). Carcinoma de testículo (células embrionárias, coriocarcinoma e teratocarcinoma). Tratamento de efusão pleural maligna.

CONTRA-INDICAÇÃO: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Mulheres em idade reprodutiva devem ser alertadas para evitar a gravidez durante a terapia com bleomicina.

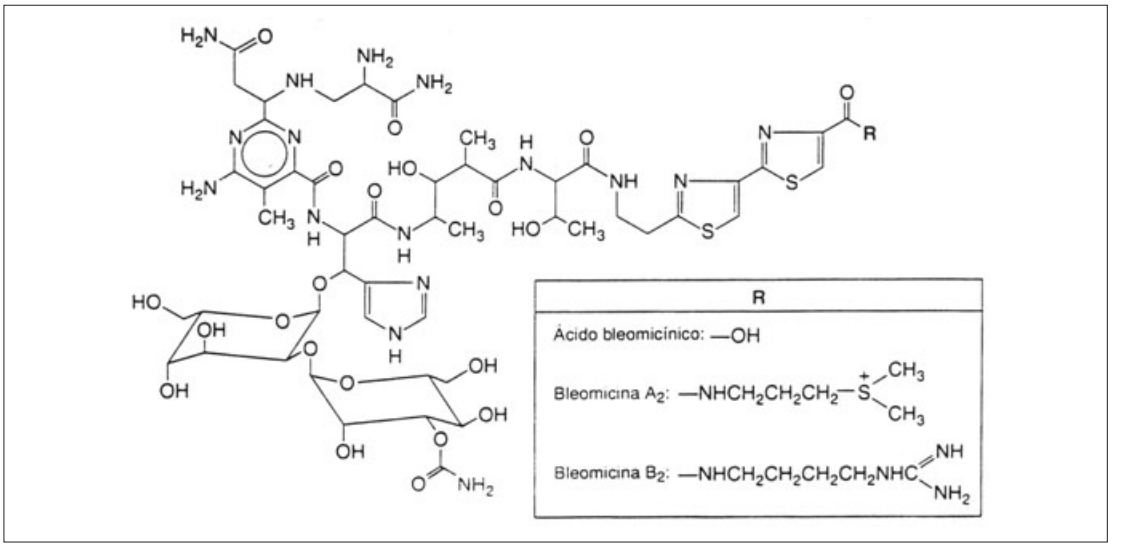


Fig. 11.3 — *Estruturas químicas das bleomicinas A_2 e B_2.*

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Alterações das funções hepáticas e renal. Anorexia prolongada (13%). Cefaléia. Descamação das pontas dos dedos (10%). Diarréia. Dispnéia. Eritema. Erupções. Estomatite. Fadiga. Febre.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Fibrose pulmonar é a toxicidade mais severa (10% dos pacientes). Hiperpigmentação cutânea. Hipotensão. Náuseas e vômitos (incomuns). Pneumonite, que pode evoluir a fibrose pulmonar, sendo esta fatal; principalmente em idosos (mais de 70 anos) e naqueles recebendo mais do que 400 Unidades de dose total, porém observada em jovens e em doses baixas. Vesiculação. Toxicidade pulmonar (efeito colateral mais sério). Primeiro sintoma é a dispnéia com estertores finos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Com cisplatina:* diminui a excreção renal da bleomicina. *Com vincristina:* detém as células em mitose tornando-as mais susceptíveis à bleomicina: é uma associação benéfica. O uso concomitante de anestésicos gerais aumenta a toxicidade pulmonar. *Outros antineoplásicos ou radioterapia:* podem aumentar sua toxicidade, incluindo mielodepressão. Pode diminuir os níveis plasmáticos e a excreção renal da digoxina.

INCOMPATIBILIDADE: Ácido ascórbico. Aminoácidos. Aminofilina. Carbenicilina. Cefalotina. Cefazolina. Dexametasona. Diazepan. Furosemida. Hidrocortisona. Metotrexato. Mitomicina-C. Nafcilin. Penicilina. Terbutalin.

POSOLOGIA: *Carcinoma Testicular:* Como parte do regime PEB (cisplatina + etoposida + bleomicina). 20 mg/m^2 de cisplatina, EV, D1 a D5, seguida de 100 mg/m^2 de etoposida, EV, Dl a D5, e 30 unidades de bleomicina nos dias 2, 9 e 16. Repetir o esquema a cada três semanas. Usar G-CSF em caso de radioterapia prévia. *Doença de Hodgkin:* 0,25 a 0,50 UI/kg (10-20 UI/1m^2), EV, IM ou SC, uma ou duas vezes por semana. Recomenda-se antes da primeira e segunda aplicação realizar teste de sensibilidade com 1 UI a 2 UI de bleomicina, IM ou SC, nos pacientes com linfoma por serem mais suscetíveis às reações alérgicas. Aguardar quatro horas e depois que deverá administrar a dose. A melhora da doença de Hodgkin e do tumores testiculares é observada em duas semanas de tratamento. Se não ocorrer melhora neste período, é improvável que isto venha a ocorrer. No carcinoma espinocelular, a resposta é mais lenta, às vezes necessitando de três semanas antes que se observe qualquer melhora. *Efusão Pleural Maligna:* 60 Ul administrada em *bolus,* em injeção intrapleural, dose única. Recomenda-se reduzir a dose de bleomicina em pacientes com disfunção renal (reduzir em 25% no caso de *clearance* de creatinina entre 10-60 ml/minuto e reduzir em 50% no caso de *clearance* de creatinina menor que 10 ml/minuto). Ou reduzir conforme o esquema mostrado na Tabela 11.1 segundo a creatinina sérica.

Tabela 11.1
Redução da Dose de Bleomicina Conforme Aumento da Creatinina Sérica

Creatinina Sérica	*Porcentagem a Ser Administrada*
2,5 e 4 mg/dl	25%
4 e 6 mg/dl	20%
6 e 10 mg/dl	10%

Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática.
Obs.: Material de emergência no caso de reação alérgica: prometazina, epinefrina, succinato sódico de hidrocortisona e difenidramina injetável.

DOSE MÁXIMA CUMULATIVA: 400 UI/m^2. Recomenda-se reduzir a dose de bleomicina em pacientes com disfunção renal (*clearance* de creatinina inferior a 25 a 35 ml/minuto)

EXCREÇÃO: Urina (70%). Provavelmente não-dialisável.

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: Três horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. RX de tórax PA. Teste da função pulmonar (TFP).

BROMOPRIDA

Uso adulto e pediátrico

APRESENTAÇÃO: Cápsulas (uso adulto) na dosagem de 10 mg. Solução injetável de 2 ml na dosagem de 10 mg. Solução oral contendo 120 ml na dosagem de 1 mg. Gotas pediátricas contendo 20 ml na dosagem de 4 mg

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

ARMAZENAMENTO: Deve ser guardado em sua embalagem original. Evitar calor excessivo e proteger da luz e umidade.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa (EV). Intramuscular (IM). Via oral (VO).

DESCRIÇÃO: A bromoprida apresenta ação normalizadora da motricidade do estômago, duodeno e jejuno, reconduzindo o tônus e a peristase aos padrões fisiológicos em todos os casos em que estejam alterados. Normaliza também o esvaziamento incompleto ou tardio das vias biliares e possui ação antiemética completa, atuando a nível central e periférico.

INDICAÇÕES: Distúrbios digestivos psicossomáticos da senectude e da estafa mental. Discinesias gastroduodenais e biliares. Colopatias espasmódicas. Enxaquecas e mal-estar de origem cefálica. Náuseas. Vômitos. Anorexia. Exames radiológicos do tubo digestivo.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Hemorragias gastrointestinais. Lactação. Pacientes submetidos anteriormente a neurolépticos. Perfuração digestiva. Primeiro trimestre de gravidez (cautela).

REAÇÕES ADVERSAS: Astenia. Calafrios. Cefaléia. Distúrbios da acomodação. Sonolência.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Drogas atropínicas podem anular o efeito da bromoprida sobre a motricidade gastroentérica. Pacientes sob tratamento crônico com digoxina ocorre diminuição dos níveis séricos da digoxina.

POSOLOGIA *Cápsulas:* Quatro a seis cápsulas (40 a 60 mg) ao dia, em três ou quatro tomadas. *Solução injetável: Adultos:* Uma a duas ampolas (10 a 20 mg) ao dia, IM ou EV. *Crianças:* 0,5 a 1 mg/kg/dia/IM. *Solução oral: Adultos:* 10 ml (10 mg) quatro a seis vezes ao dia. *Crianças:* 0,5 a 1 mg/kg/dia. *Gotas pediátricas:* 0,5 mg (3 gotas) a 1 mg (6 gotas)/kg/dia.

BUSERELINA, acetato de

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Embalagem com uma seringa descartável estéril contendo 1 implante de 2 microbastonetes idênticos na dosagem de 6,6 mg.

ARMAZENAMENTO: 2-8^{0}C.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Subcutâneo (SC).

ORGÃO ALVO: Pituitária.

LIGAÇÃO ÀS PROTEINAS PLASMÁTICAS: 15%.

DESCRIÇÃO: Buserelina é um análogo do hormônio natural liberador da gonadotrofina (gonadorelina; GnRH), com elevada atividade biológica. O efeito farmacológico pode ser atribuído à baixa regulação dos receptores LH-RH da glândula pituitária. Em homens, a inibição da liberação de gonadotrofina resulta em redução duradoura da síntese e secreção de testosterona. A buserelina é metabolizada por peptidases (peptidase piroglutamil e endopeptidases do tipo quimotripsina) no fígado e rins.

INDICAÇÕES: Tratamento endócrino de carcinoma da próstata hormônio-dependente avançado.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao acetato de buserelina ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Informar ao médico se é hipertenso, diabético ou depressivo.

REAÇÕES ADVERSAS: Adenomas pituitários (casos isolados). Alteração dós níveis de pressão arterial em pacientes hipertensos. Alterações do couro cabeludo e nos pêlos do corpo (aumento ou diminuição). Alterações nos lipídeos sangüíneos. Aumento dos níveis séricos das enzimas hepáicas (transaminases), aumento de bilirrubina, trombocitopenia e leucopenia. Cansaço. Cefaléia. Desconforto musculoesqueíético e dor. Diarréia. Distúrbios do sono. Dor e reações no local da aplicação do implante (3%). Em casos de reações anafiláticas/anafilactóides remover o implante cirurgicamente. Exacerbação tumoral (20%). Fluxo urinário prejudicado. Ginecomastia (10%). Náusea e vômito. Nervosimo. Ondas de calor (50%). Palpitações. Perda da libido (10%) ou da potência. Reações de hipersensibilidade. Vertigem. Zumbido.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Agentes antidiabéticos:* efeito pode ser atenuado.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

POSOLOGIA: Recomenda-se a administração de um anti-androgênico (acetato de ciproterona 150 mg/dia; flutamida 750 mg/dia e a nilutamida 300 mg/dia) cinco dias antes do início do acetato de buserelina como terapia adjuvante. Deve ser feita durante três a quatro semanas concomitantemente ao tratamento com buserelina. Implante é injetado por via subcutânea a cada dois meses na parede abdominal. Usar com cuidado em pacientes com função renal anormal. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática.

EXCREÇÃO: Vias renal e biliar.

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: 50 a 80 minutos.

EXAMES SOLICITADOS: Pressão arterial deve ser aferida regularmente. Hemograma completo e plaquetas (semanal). TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). PSA.

BUSSULFANO

Sigla: BUS; BSF.
Uso adulto.
Raramente indicado para crianças.

APRESENTAÇÃO: Frasco de cor âmbar com 50 comprimidos de cor branca na dosagem de 2 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (abaixo de 25ºC). Lugar protegido da luz e da umidade.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO). *Não* deve partir os comprimidos.

AGENTE CITOTÓXICO:
É importante ingerir líquidos para aumentar a produção de urina e ajudar a excreção do ácido úrico.
Evitar a imunização a não ser que o médico as permita.

ESTRUTURA QUÍMICA:
Dimetanossulfonato de 1,4-butanodiol.

DESCRIÇÃO: O bussulfano é um alquilante do tipo alquilsulfonato, bifuncional, que não é específico de nenhuma fase do ciclo de divisão celular. Seu mecanismo de ação não é plenamente conhecido, porém, calcula-se, que consiste quase por completo em mielossupressão. É bem absorvido no trato gastrintestinal. Seu metabolismo hepático é rápido. A resposta clínica começa, geralmente, após uma a duas semanas de iniciado o tratamento. Carcinogênico. Mutagênico. Teratogênico.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 7%.

MEIA-VIDA: É de 2 ½ horas.

INDICAÇÃO: Leucemia mielóide crônica (LMC).

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Em conjunto com radioterapia ou logo após seu término. Varicela existente ou recente, herpes-zóster. A relação risco-benefício deve ser avaliada na presença de depressão da medula óssea, antecedentes de gota, antecedentes de cálculos renais de urato. Infecção.

REAÇÕES ADVERSAS: ALTAS DOSES: hiperbilirrubinemia. Icterícia. Doença hepática venooclusiva e fibrose centrilobular sinusoidal com atrofia hepatocelular e necrose. Convulsões. Alopecia. Amenorréia. Aplasia medular irreversível. Azoospermia. Cataratas. Cistite hemorrágica. *De incidência mais freqüente (10% a 15%):* escurecimento da pele, irregularidade no ciclo menstrual. Calafrios e dor de garganta (imunossupressão, leucopenia, infecção). Ginecomastia. Hemorragias ou hematomas não-habituais. Hiperpigmentação cutânea (5% a 10% dos pacientes). Icterícia colestática e anormalidades da função hepática. Leucopenia e trombocitopenia (mais comuns). *Menos freqüentes e de aparição com o tratamento a longo prazo:* confusão, diarréia, enjôos, anorexia, náuseas, vômitos, cansaço não

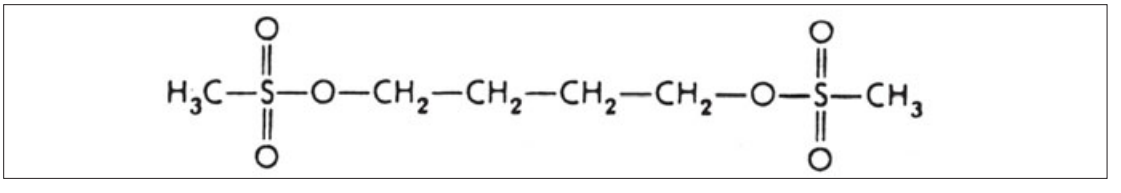


Fig. 11.4 — *Estrutura química do bussulfano.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

habitual, artralgia, edemas nos membros inferiores. Toxicidade pulmonar (fibrose pulmonar intersticial, rara, mas severa, da terapia podendo ocorrer entre um e 10 anos após a descontinuação da terapia).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A combinação de bussulfano e tioguanina resultou em desenvolvimento de hiperplasia nodular regenerativa, hipertensão portal e varizes esofagianas. O bussulfano pode aumentar as concentrações de ácido úrico e, portanto, deve-se ajustar as doses de alopurinol, colchicina ou probenecida. Os medicamentos que produzem discrasias sangüíneas, os depressores da medula óssea ou a radioterapia podem aumentar os efeitos depressores sobre o sistema nervoso central. Pode ser aumentada a toxicidade pulmonar produzida por outros citostátios. Itraconazol reduz o metabolismo do bussulfano em até 20%.

POSOLOGIA: *Indução:* 2 a 3 mg/m^2 ou 0,065 a 0,1 mg/kg/dia, até que a contagem de leucócitos decresça para menos de 15.000 células/mm³. *Manutenção:* De 2 mg duas vezes por semana a 4 mg/dia. Manter leucócitos entre 15.000/mm³. *Dose pediátrica:* 0,06 a 0,12 mg/kg/dia. Descontinuar se leucócitos < 20.000/mm³. Caso de transplante: 4mg/kg/dia, EV, por quatro dias, até uma dose total de 16mg/kg. Deve-se usar doses mais baixas quando houver administração conjunta de outros agentes citotóxicos. Estimular ingesta hídrica. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

EXCREÇÃO: A eliminação é lenta por via renal e quase por completo como metabólito (principalmente ácido metanossulfônico).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas (semanal). TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Ácido úrico. RX tórax PA.

CAPECITABINA

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frascos com drágeas biconvexas de cor pêssego claro (150 mg) e de cor pêssego (500 mg), 60 e 120 drágeas, respectivamente.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (abaixo de 30°C).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

AGENTE CITOSTÁTICO.

ESTRUTURA QUÍMICA:
N^4-pentoxicarbonil-5´-deoxi-5-fluorocitidina.

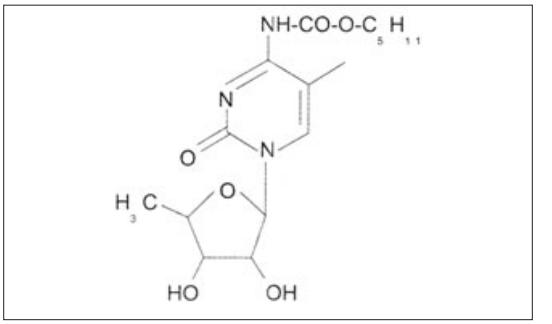


Fig. 11.5 — *Estrutura química da capecitabina.*

DESCRIÇÃO: É um carbamato de fluoropirimidina. É seqüencialmente convertida para a fração fluorouracil (5-FU) que é posteriormente metabolizado. Um carbamato fluoropirimidínico que, após administração oral, é biotransformado e origina fluorouracil (5-FU). A formação do metabólito 5-FU ocorre nas células tumorais por ação da enzima timidina-fosforilase, fator angiogênico associado com o tumor: deste modo, é reduzida a exposição dos tecidos sadios à ação sistêmica do 5-FU quando comparada à administração direta do 5-FU. Em função da biotransformação da capecitabina em 5-FU são alcançadas concentrações significativamente mais altas deste metabólito nas células e tecidos tumorais do que nos tecidos normais. Após ingestão, a capecitabina atravessa a mucosa intestinal na forma de molécula intacta, é absorvida de forma extensa e rápida e sofre ampla conversão aos metabólitos 5'-DFUR. A administração juntamente com alimentos diminui a velocidade de absorção da capecitabina. Capecitabina, 5'-DFCR e o 5'-DFUR ligam-se em cerca de 54%, 10% e 62%, respectivamente, à proteína (albumina). Em uma primeira etapa, a capecitabina é metabolizada pela carboxilesterase hepática a 5'-DFCR, transformando posteriormente em 5'-DFUR por efeito da citidina-desamina (fígado e nos tecidos tumorais). São amplamente distribuídos aos diversos tecidos. Somente o 5-FU possui atividade citotóxica, já os demais metabólitos da capecitabina não possuem atividade citotóxica.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

MEIA-VIDA: Três a quatro horas.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: Menor que 60%. Liga-se, principalmente, à albumina (35%).

INDICAÇÕES: Câncer de mama localmente avançado (estadio IV) ou metastático, após o fracasso de um regime quimioterápico contendo paclitaxel e uma antraciclina. Câncer colorretal.

CONTRA-INDICAÇÕES: Antecedentes de hipersensibilidade às fluoropirimidinas, ao fluorouracil e à capecitabina. Gravidez. Lactação. Crianças.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (3,8%). Leucopenia (mais comum) e trombocitopenia. Náuseas e vômito (30% a 40%). Alterações do paladar. Anorexia. Astenia. Cardiovasculares: edemas periféricos, cardiotoxicidade (infarto agudo do miocárdio, angina, arritmia). Cefaléia. Diarréia (limitada à dose, 50% dos pacientes). Dispnéia. Dores abdominais. Enjôos. Estomatites. Febre. Hepatotoxicidade: elevações da bilirrubina sérica (20%), fosfatase alcalina, TGO e TGP. Insônia. Letargia. Mucosites. Náuseas. Parestesias. Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (50%), caracterizada por disestesias ou parestesias, sensação de formigamento, tumefação indolor ou dolorosa ou eritema, descamação, vesiculação ou dor intensa. Para evitar e/ou reduzir a incidência de tal síndrome administrar vitamina B6 (piridoxina), 30 mg, VO, 2 vezes ao dia.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Anticoagulantes cumarínicos (warfarina e femprocumona):* monitorizar TAP ou RNI. *Antihistamínicos, antiinflamatórios não-esteroidais, morfina, paracetamol, ácido acetilsalicílico, paclitaxel, leucovorina, antieméticos e antagonistas H_2:* sem efeitos colaterais clinicamente significativos. *Sorivudina e brivudina:* aumento da toxicidade das fluoropirimidinas (potencialmente fatal).

POSOLOGIA: Dose 2.500 mg/m²/dia, durante duas semanas, seguida de um período de descanso de uma semana, compondo, assim ciclos de três semanas. Duas tomadas diárias (manhã e noite), até 30 minutos após o final da refeição. Ingerir com água.

SUPERDOSE: O tratamento da superdose deve ser baseado em reidratação e no uso de diuréticos ou, em determinados casos, diálise.

EXCREÇÃO: Em sua maior extensão, a eliminação dos metabólitos é realizada por via urinária. Setenta e um por cento da dose são recuperadas na urina, onde predomina o metabólito FBAL (52% da dose). Eliminação fecal (3%).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP), RNI. Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina.

CARBOPLATINA

Sigla JM-8; CBDCA.
Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo solução incolor nas dosagens de 50 mg (5 ml), 150 mg (15 ml) e 450 mg (45 ml).

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (25ºC), ao abrigo da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua de 30 minutos. Intra-arterial. Intraperitoneal.

pH: Em soluções a 1%, o pH está entre 5 e 7.

DILUIÇÃO: Diluir em cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5% até a concentração mínima de 0,5 mg/ml.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Temperatura ambiente: 8 horas. 2-8°C: 24 horas.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL.

ESTRUTURA QUÍMICA:
(SP-4-2)diamino [1,1-ciclobutanodicarboxilato (2)-O,O´]platina.

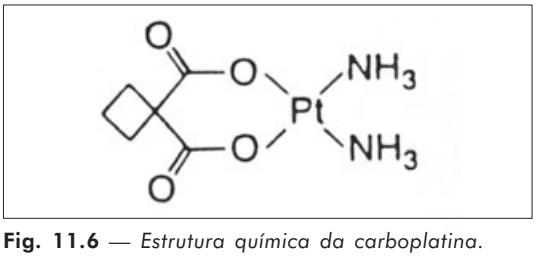


Fig. 11.6 — *Estrutura química da carboplatina.*

DESCRIÇÃO: A carboplatina é igual à cisplatina, reage com o DNA celular formado uniões cruzadas intracelulares e intercelulares. Seu mecanismo de ação parece ser similar ao

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

dos agentes alquilantes bifuncionais. Atinge níveis mais altos no fígado, rins, pele e tumores. Provavelmente não sofre biotransformação.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 30% (nas primeiras quatro horas). Após 24 horas, 85-89%.

INDICAÇÕES: Carcinoma de colo uterino. Carcinoma de pequenas células de pulmão. Carcinoma epidermóide das vias aéreas e digestivas superiores. Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. Mesotelioma. Tratamento de estados avançados do carcinoma de ovário de origem epitelial. Tumores cerebrais pediátricos.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco, a derivados de platina ou manitol. Gravidez. Lactação. Depressão da medula óssea. Insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina igual ou inferior a 20 ml/min.).

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (2%). Alterações visuais. Anorexia. Astenia (8%). Cólica abdominal. Diarréia (5%). Diminuição dos níveis de sódio (29%), potássio (16%), magnésio (37%) e cálcio (5%). Hepatotoxicidade: aumento das bilirrubinas (4%), TGO (15%) e fosfatase alcalina (30%). Mielodepressão: neutropenia (graus 3 e 4 em 18%), trombocitopenia (graus 3 e 4 em 50%) e anemia (grau 1 em 71%). Náuseas (sem antieméticos: 80%). Nefrotoxicidade: aumento de uréia (14%), creatinina (7%) e ácido úrico (16%). Diminuição do *clearance* de creatinina urinário (27%). Neuropatia periférica (6%). Obstipação (6%). Ototoxicidade (15%). Parestesias. Reações alérgicas: erupção cutânea, urticária, eritema, prurido, broncoespasmo e hipotensão em 2%. Vômitos (sem antieméticos: 65%) com início seis a 12 horas após administração.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Antibióticos aminoglicosídeos:* aumenta nefrotoxicidade e ototoxicidade. Medicamentos nefrotóxicos e ototóxicos podem aumentar o potencial para nefrotoxicidade e ototoxicidade. Medicamentos que causam discrasias sangüíneas. Não usar agulhas ou equipamentos endovenosos com peças contendo alumínio: Diminui a potência. *Outros mielodepressores e radioterapia:* intensificam os efeitos.

POSOLOGIA: FÓRMULA DE CALVERT (J Clin Oncol 7:1748-1756,1989): Dose total (mg) = Área sob a curva (ASC alvo em mg/ml x mm) x [TFG (ml/min) + 25]. Onde TFG é a taxa de filtração glomerular. Pacientes com função renal normal é de 400 mg/m^2, EV, num período de 45 a 60 minutos, a cada quatro semanas. Acima de 500 mg aplicar em duas horas. *Via intra peritoneal:* 400 a 550 mg/m^2. Reduzir em caso de insuficiência renal, e omitir a dose no caso de pacientes com *clearance* de creatinina basal ≤ 15 ml/min.

EXCREÇÃO: Excretada pela urina 17% em 24 horas, na forma íntegra. 6% são eliminados nas 12 horas seguintes e somente 3% a 5% dentro de 96 horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Ácido úrico. Sódio e potássio. Cálcio e magnésio. *Clearance* de creatinina (urina). Teste de acuidade auditiva.

CARMUSTINA

Sigla: BCNU.
Uso Pediátrico (com cautela) ou Adulto**.**

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola na dosagem de 100 mg.

ARMAZENAMENTO: 2-8°C.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua, de uma a duas horas (gota a gota).

pH: Está entre 5,6 a 6,0.

RECONSTITUIÇÃO: Acompanha diluente próprio (3 ml de etanol absoluto).

DILUIÇÃO: A diluição da solução reconstituida com 250 ml de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Temperatura ambiente (25^{0}C): oito horas. 2-8^{0}C: 24 horas.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL: A solução reconstituída deve ser usada apenas por via endovenosa e administrada gota a gota em um período de uma a duas horas. Em menor tempo

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

pode causar dor intensa e queimação no local da injeção. A infusão endovenosa rápida pode produzir rubor intenso da pele e sufusão da conjuntiva dentro de duas horas, durando cerca de quatro horas. Apresenta ponto de fusão baixo (30,5 a 32ºC): Temperatura acima faz com que a droga liqüefaça e apareça uma película oleosa no fundo do frasco. Caso aconteça, o frasco deverá ser descartado. Muito solúvel em álcool e lipídeos. Pouco solúvel em água. Não utilizar frascos de PVC.

ESTRUTURA QUÍMICA:
N,N-bis (2-cloroetil)-*N*-nitrosuréia.

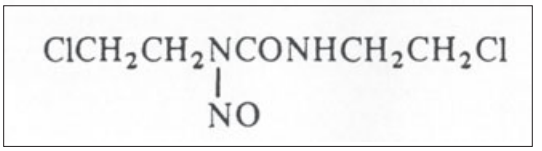


Fig. 11.7 — *Estrutura química da carmustina.*

DESCRIÇÃO: Nitrosuréia. Alquila o DNA e o RNA e inibe várias enzimas por carbamilação de aminoácidos nas proteínas. Não apresenta resistência cruzada com outros agentes alquilantes. Biotransformação hepática rápida (cinco minutos). Atravessa a barreira hematoencefálica por ser altamente lipofílica.

MEIA-VIDA BIOLÓGICA: 15 a 30 minutos; a dos metabólitos, 67 horas.

IRRITANTE.

INDICAÇÕES: Terapia paliativa. Tumores cerebrais: glioblastoma, glioma do tronco cerebral, meduloblastoma, astrocitoma, ependimoma e tumores cerebrais metastáticos. Mieloma múltiplo, em combinação com prednisona. Linfomas Hodgkin: como terapia secundária. Linfomas não-Hodgkin: como terapia secundária. Melanoma maligno disseminado. Micose fungóide (tratamento tópico). Outros tumores sólidos.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Leucopenia. Trombocitopenia.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Ardência no local da injeção. Cefaléia. Deve ser utilizado com extremo cuidado em crianças devido ao alto risco de toxicidade pulmonar. Doença hepática venooclusiva (altas doses) é observada em 5%-20% dos pacientes. Dor torácica. Fadiga. Fibrose pulmonar tardia. Ginecomastia. Hipotensão. Impotência, esterilidade masculina, amenorréia, supressão ovariana, menopausa e infertilidade. Insuficiência renal, azotemia progressiva e redução do tamanho dos rins. Mielodepressão retardada: leucopenia e trombocitopen ia (mais comum e severo). Náusea severa. Nefrotoxicidade (10%). Neurotoxicidade. Reações alérgicas. Risco maior de malignidades secundárias, especialmente leucemia mielógena aguda e mielodisplasia. Rubor facial. Taquicardia. Toxicidade hepática no caso de altas doses: aumento de TGO, TGP, fosfatase alcalina e bilirrubinas. Toxicidade pulmonar (> 30%) com doses cumulativas totais de 1.200-1.500 mg/m^2. O aparecimento desta toxicidade pode ocorrer dentro de um periodo de três anos da terapia e é caracterizado por infiltrado e/ou fibrose pulmonar. Vômitos severos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Cimetidina:* aumenta a toxicidade da carmustina. *Digoxina:* a carmustina pode reduzir os niveis plasmáticos de digoxina. *Fenitoína:* a carmustina pode reduzir os niveis plasmáticos da fenitoína. Medicamentos hepatotóxicos ou nefrotóxicos podem intensificar sua hepatotoxicidade ou nefrotoxicidade. *Radioterapia:* amplificação do efeito mielotóxico.

INCOMPATIBILIDADE: Alopurinol. Bicarbonato de sódio.

POSOLOGIA: Dose de 200 mg/m^2 por EV, a cada seis semanas (dose única ou dividida em 100 mg/m^2 em dois dias consecutivos). Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

MÁXIMA DOSE CUMULATIVA: 1.400 mg/m^2.

EXCREÇÃO: Urina (60%-70%, em 96 horas). Fezes (1%) e pulmões (10%, na forma de CO_2).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo (pelo menos seis semanas após a administração da droga). Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. RX de tórax PA (após 1 a 2 semanas após a infusão de bleomicina). *Clearance* de creatininaunnário. Teste de função pulmonar. *Clearance* de creatinina urinário.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

CARMUSTINA, Implante de

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Disco estéril (*wafer*) contendo 7,7 mg de carmustina e excipientes.

ARMAZENAMENTO: Temperatura igual ou inferior a -20ºC.

ESTRUTURA QUÍMICA:
Carmustina:
[1,3-bis (2-cloroetil)-1-nitrosuréia.

Copolímero polifeprosona 20:
poli [bis (p-carboxifenoxi) propano: ácido sebácico na proporção molar de 20:80.

INDICAÇÃO: Adjuvante na cirurgia para prolongar sobrevida em pacientes com glioblastoma multiforme recidivado, para os quais recomenda-se cirurgia de ressecção.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade prévia à carmustina ou a qualquer componente do produto. Gravidez. Lactação.

REAÇÕES ADVERSAS: Astenia (1%). Depressão (3%). Diplopia (1%). Dor no pescoço (2%). Dor ocular (2%). Edema periférico (1%). Erupção cutânea (2%). Febre. Hidrocefalia (3%). Hiperglicemia (3%). Hipertensão (3%). Hipocalemia (1%). Hiponatremia (3%). Hipotensão (1%). Incontinência urinária (2%). Infecção (2%).

POSOLOGIA: Oito discos (*wafers*) na cavidade de ressecção totalizando 61,6 mg de carmustina.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Radioterapia somente três semanas após o implante.

EXCREÇÃO: Carboxifenoxipropano: rins. Ácido sebácico: expiração como CO_2.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas.

CICLOFOSFAMIDA

Sigla: CTX; CYC.
Uso adulto e pediátrico**.**

APRESENTAÇÃO: Drágeas na dosagem de 50 mg. Frasco-ampola na dosagem de 200 mg e 1.000 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (25ºC).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em *bolus* (mais freqüente) ou infusão contínua (menos freqüente). Intramuscular (IM). Intraperitoneal. Intrapleural. Via Oral (VO).

RECONSTITUIÇÃO: 200 mg: usar 10 ml de água para injeção. **1.000 mg:** usar 50 ml de água para injeção.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Usar imediatamente.

pH: As soluções reconstituídas apresentam pH em torno de 3 a 9. Estimular a ingesta hídrica (mais de 2 litros/dia) para reduzir o risco de toxicidade vesical.

ESTRUTURA QUÍMICA:

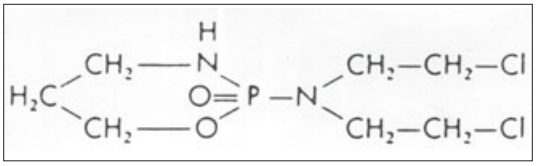


Fig. 11.8 — *Estrutura química da ciclofosfamida.*

VIA ORAL (VO): A biodisponibilidade é maior do que 75%. Tomar pela manhã.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 56%.

DESCRIÇÃO: Tem propriedades imunossupressoras. Mostarda nitrogenada. Agente alquilante mais usado. Corresponde ao éster fosfamídico cíclico da mecloretamina. Pró-fármaco. Biotransformação hepática, dando vários metabólitos, inclusive dois ativos: mostarda fosforamídica e mostarda nor-nitrogenada, sendo eles gerados dentro das células tumorais. Um metabólito da ciclofosfamida, a mostarda fosforamida, liga-se a muitas estruturas químicas moleculares intracelulares, incluindo os ácidos nucléicos. Sua ação citotóxica deve-se principalmente ao entrecruzamento da cadeia de DNA e RNA, assim como à inibição da síntese de proteínas. É bem absorvida no trato gastrintestinal. Metabolizada no organismo pelas enzimas-oxidases de função mista dos microssomas hepáticos. É dialisável. Atravessa parcialmente as barreiras hematoencefálicas e placentárias.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

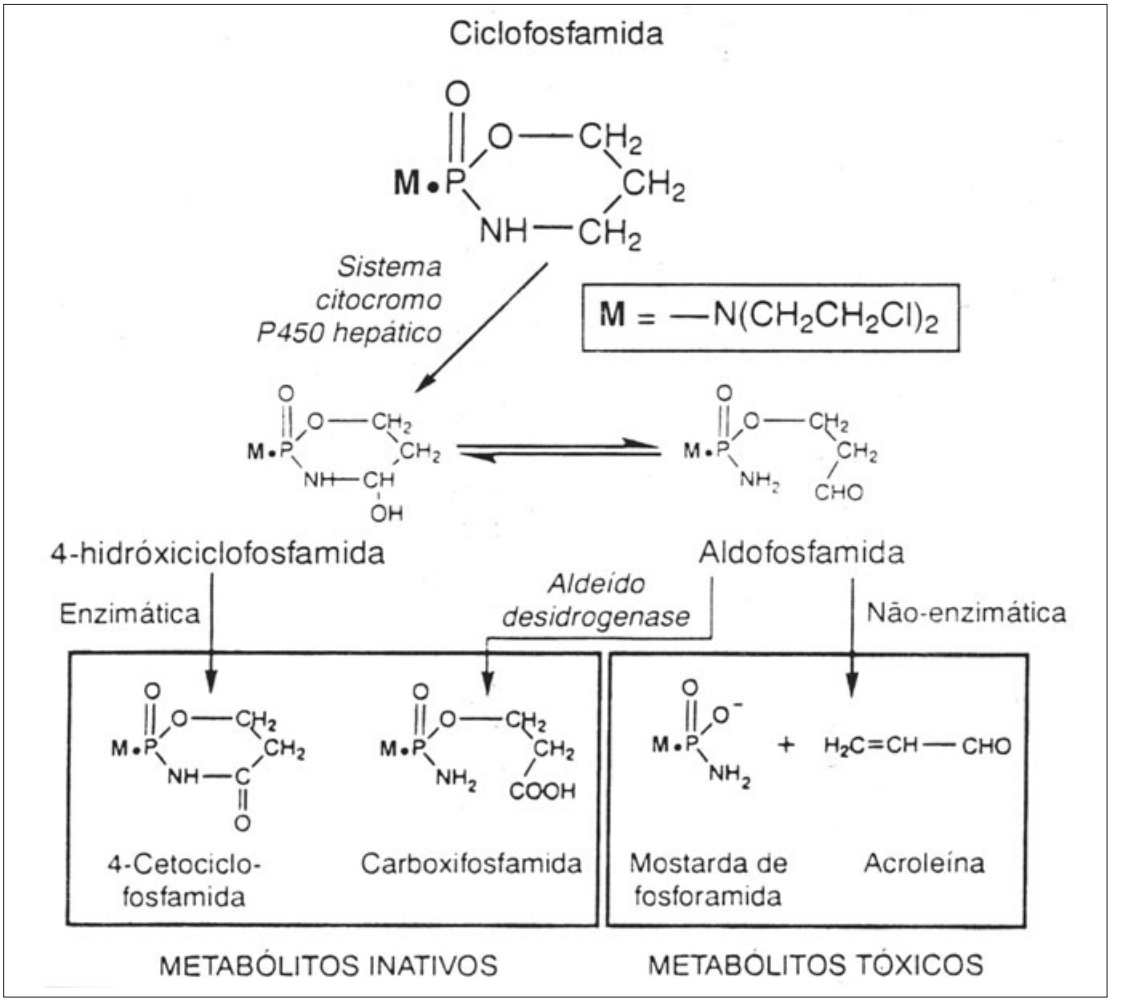


Fig. 11.9 — *Metabolismo da ciclofosfamida.*

INDICAÇÕES: Desordens mieloproliferativas e linfoproliferativas frequentemente sensíveis: Linfomas malignos (estadios III e IV). Mieloma múltiplo. Leucemias. Micose fungóide (estado avançado). Tumores malignos sólidos freqüentemente sensíveis: Neuroblastoma (em pacientes com disseminação). Adenocarcinoma do ovário. Retinoblastoma. Tumores malignos sólidos raramente sensíveis: Carcinoma de mama. Neoplasias malignas do pulmão. Propriedades imunossupressoras: Rejeição de transplantes. Artrite reumatóide. Doenças auto-imunes. Imunopatias não específicas (por exemplo, Granulomatose de Wegener). Tumores não-malignos.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco ou aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Severa depressão da medula óssea.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (50% dos pacientes). Amenorréia com insuficiência ovariana. A esterilidade pode ser permanente. Anorexia. Cardiotoxicidade induzida pela doxorrubicina pode ser potencializada com a ciclofosfamida. Cefaléia. Cistite hemorrágica (5%-10%): usar Mesna. Dermatite. Espirros. Estomatite. Fibrose do ovário. Fibrose pulmonar. Hipercalemia. Hiperpigmentação cutânea. Hiperuricemia. Hipotensão. Insuficiência cardíaca congestiva severa (rara). Leucopenia, trombocitopenia e/ou anemia. Náuseas e vômitos em 33% (dose < 400 mg/m²) a 77% (dose > 400 mg/m²). Nefropatia por ácido úrico. Pneumonia intersticial. Pode interferir com a cicatrização normal. Retenção inapropriada de água, resultando em hiponatremia, convulsão e morte. Supressão gonodal. Tonturas. Urticária.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Agentes antidiabéticos:* Ocorre potencialização do efeito hipoglicêmico. *Alopurinol:* Aumento da incidência de depressão da medula óssea. *Anticoagulantes:* Intensificar a atividade da ciclofosfamida. *Barbi-*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

túricos como fenobarbital: Aumento da velocidade do metabolismo e atividade leucopênica da ciclofosfamida. *Citarabina:* Em doses elevadas acarreta aumento em cardiomiopatia com morte subseqüente. *Cloranfenicol:* Pode diminuir a biotransformação hepática e metabólitos ativos. *Digoxina:* Diminui os níveis plasmáticos da ciclofosfamida. *Imunossupressores:* Pode aumentar o risco de infecções e o desenvolvimento de neoplasia. *Lovastativa:* Pode aumentar o risco de rabdomiólise e insuficiência renal aguda com pacientes que sofreram transplante cardíaco. *Suxametônio:* Pode haver prolongamento da apnéia.

INCOMPATIBILIDADE: Alopurinol. Barbitúricos. Diluentes contendo álcool benzílico. Esteróides. Hidrato de cloral.

POSOLOGIA: *Câncer de mama.* 600 mg/m^2 EV de ciclofosfamida no 1º dia e 60 mg/m^2 EV de doxorrubicina no 1º dia a cada 21 dias por um total de quatro ciclos (regime AC). Ou, 600 mg/m^2 EV de ciclofosfamida no 1º dia, 60 mg/m^2 EV de doxorrubicina no 1º dia e 600 mg/m^2 EV de fluorouracil no 1º dia. Repetir o ciclo a cada 21 dias por um total de seis ciclos como parte do regime CAF (J Natl Cancer Inst 90:1205-1211, 1998). Ou, 600 mg/m^2 EV de ciclofosfamida no 1º dia, 50 mg/m^2 EV de epirrubicina no 1º dia e 600 mg/m^2 EV de fluorouracil no 1º dia. Repetir o ciclo a cada 21 dias por um total de seis ciclos como parte do regime FEC. Ou, 100 mg/m^2 VO de ciclofosfamida no 1º-14º dia, 40 mg/m^2 EV de metotrexato no 10 e 80 dia e 500 mg/m^2 EV de fluorouracil no 1º e 8º dia. Repetir o ciclo a cada 28 dias (Regime Bonadonna). *Linfoma nâo-Hodgkin:* A dose usual é de 400 a 600 mg/m^2 EV no 1º dia, repetindo a cada 21 dias, como parte do regime CVP e 750 mg/m^2 no 1º dia, repetindo a cada 21 dias, como parte do regime CHOP. *Transplante de medula óssea em alta dosagem:* A dose usual em caso de transplante de medula óssea é de 600 mg/m^2 EV durante dois dias. *OBS.:* Reduzir a dose em 25% se o *clearance* de creatinina estiver entre 10-50 ml/minuto e reduzir a dose em 50% se o *clearance* de creatinina estiver entre menor que 10 ml/minuto. Reduzir a dose em 25% se bilirrubina estiver entre 3,0-5,0 mg/dl ou TGO > 180 mg/dl. Omitir se a bilirrubina estiver maior que 5 mg/dl..

EXCREÇÃO: Excretada pela urina (50% a 70% em 48 horas). Excretado pelo leite.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Ácido úrico (sangue e urina). Cálcio. Glicose. Sódio. EAS + PHQ.

CIPROTERONA, Acetato de

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Cartucho com 20 comprimidos na dosagem de 50 mg. Cartucho com 20 comprimidos na dosagem de 100 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (15-30°C) e protegido da umidade.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via Oral (VO).

ESTRUTURA QUÍMICA:

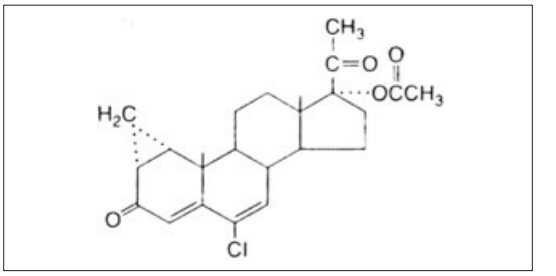


Fig. 11.10 — *Estrutura química do acetato de ciproterona.*

DESCRIÇÃO: A ciproterona inibe os hormônios sexuais masculinos (androgênios) produzidos tanto por homens como por mulheres e, além disso, age como antigonadotrópico e progestagênico. Seu mecanismo de ação é o bloqueio dos receptores androgênicos, impedindo a ação hormonal sobre os órgãos sexuais secundários. A absorção por via digestiva após administração por via oral é rápida e completa. Possui uma semelhança estrutural com o progestagênio hidroxiprogesterona e metaboliza-se no figado por um mecanismo de oxidação para finalmente ser eliminado pelo rim. Uma atividade importante é seu efeito inibidor sobre a secreção de gonadotrofinas hipofisárias, hormônios folículo-estimulante e luteinizante. Além disso, possui ação progestacional, razão pela qual

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

pode provocar transtornos menstruais, inclusive amenorréia.

INDICAÇÕES: Tratamento antiandrogênico em carcinoma de próstata inoperável.

CONTRA-INDICAÇÕES: Depressão crônica grave. Hepatopatias. Evitar o uso em pacientes com carcinoma de próstata com antecedentes de processos tromboembólicos. Pacientes diabéticos devem ser mantidos sob rigorosa vigilância. Portadores de anemia falciforme. Síndrome de Rotor ou de Dubin-Johnson. Síndromes depressivas graves. Tumores hepáticos.

REAÇÕES ADVERSAS: Alterações de peso. Aumento da sensibilidade do mamilo em homens. Cansaço e diminuição da vitalidade. Ginecomastia. Inquietação temporária. Limitação da capacidade de procriação masculina. Oligoespermia ou azoospermia durante o tratamento. Sonolência, adinamia e diminuição da capacidade de concentração.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A necessidade de hipoglicemiantes orais ou insulina pode-se alterar. Álcool diminui ou anula seu efeito inibidor sobre o impulso sexual exagerado.

POSOLOGIA: *Pós orquiectomia:* dois comprimidos uma a duas vezes ao dia (100-200 mg). *Sem orquiectomia:* dois comprimidos duas a três vezes ao dia (200-300 mg).

EXCREÇÃO: Vias urinárias (um terço). Fecal (dois terços).

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: Cerca de dois dias.

EXAMES SOLICITADOS: PSA.

CISPLATINA

Sigla: CDDP; DDP.
Uso Adulto e Pediátrico

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola com soluções incolor nas dosagens de 10 mg (10 ml), 50 mg (50 ml) e 100 mg (100 ml). Varia conforme o laboratório.

ARMAZENAMENTO: Deve ser armazenado em temperaturas variando entre 4° e 25°C e ao abrigo da luz. A cisplatina restante no frasco âmbar após a aplicação inicial, é estável por 28 dias, quando o frasco está protegido da luz, ou por sete dias, se armazenado sob luz ambiente fluorescente.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua. Intra-arterial (IA). Intraperitoneal. Intracavitária.

DILUIÇÃO: Cloreto de sódio 0,9%.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Seis a oito horas: temperatura ambiente.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL.

ESTRUTURA QUÍMICA:
Cis-diaminodicloroplatina (II).

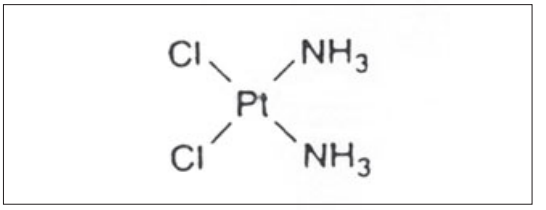


Fig. 11.11 — *Estrutura química da cisplatina.*

DESCRIÇÃO: A cisplatina é um composto de coordenação metálico. Calcula-se que a ação é similar à dos alquilantes bifuncionais, isto é, um possível entrecruzamento e interferência com a função do DNA e pouco efeito sobre o RNA. É possível que atue também sobre o sistema imune do hóspede. Não é específico de nenhuma fase do ciclo de divisão celular. Não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. Metaboliza-se por uma rápida conversão não enzimática a metabólitos inativos. Após administração intravenosa, acumula-se no fígado, rins e intestinos. Só pequena fração penetra no líquor.

PRECAUÇÕES: Uma diurese de 100 ml/h (ou mais) tende a minimizar a nefrotoxicidade da cisplatina. Hiper-hidratação venosa com solução de manitol 20%, cloreto de potássio 20% (1 g/m²), gluconato de cálcio 10% (1 g/m²) e sulfato de magnésio 10% (1 g/m²). Monitorizar ingesta hídrica.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: > 90%.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

INDICAÇÕES: Câncer avançado de bexiga. Carcinoma espinocelulares de cabeça e pescoço. Melanoma. Mesotelioma. Neuroblastoma em crianças. Osteossarcoma em crianças. Tumores de esôfago, estômago, próstata, mama, cérvica. Tumores de pulmão. Tumores metastáticos de ovário: combinação de ciclofosfamida e cisplatina. Tumores metastáticos de testículo.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Portadores de insuficiência renal grave. Varicela existente ou recente, herpes-zóster. A relação risco-benefício deverá ser avaliada na presença de: depressão da medula óssea, antecedentes de gota, disfunção auditiva, infecção ou disfunção renal e em pacientes submetidos a tratamento prévio com fármacos citotóxicos e radioterapia.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Amilase sérica elevada. Anorexia. Diarréia. Elevações transitórias de TGO, TGP, fosfatase alcalina e bilirrubina total e frações. Fadiga. Hipocalemia. Hipofosfatemia. Hipomagnesemia. Hiponatremia. Hipopotassemia. Mielossupressão (25%-30%): leucopenia, anemia e trombocitopenia. Nefrotoxicidade (28% a 36%): aumento das taxas de creatinina, uréia, hiperuricemia e diminuição do *clearance* de creatinina. Neurotóxica: neuropatias periféricas. Os efeitos adversos são mais pronunciados com doses superiores a 50mg/m^2. Ototóxica: diminuição da percepção de sons de alta freqüência (4.000 a 8.000 Hz) em até 31%. Produz nefrotoxicidade cumulativa (usar 250 ml de solução de manitol 20%; hidratação prévia de dois litros antes e após a administração de cisplatina e infusão contínua [seis a oito horas]: têm sido utilizados com o objetivo de reduzir a nefrotoxicidade). Reação anafilática: taquicardia, hipotensão. Secreção inadequada de hormônio antidiurético (SIADH). Soluços. Toxicidade cardiológica: infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), arterite cerebral, microangiopatia trombótica. Toxicidade ocular: neurite óptica, edema papilar e cegueira cerebral. Vômitos e náuseas (95%) severos (com inicio de uma a quatro horas após administração prolongando por até 24 horas).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A diminuição da função renal induzida pela cisplatina pode aumentar a toxicidade da bleomicina. *Antibióticos aminoglicosídeos:* aumentar o potencial para nefro e ototoxicidade. *Antihistamínicos, buclizina, fenotiazínicos ou tioxantênicos:* podem mascarar os sintomas de ototoxicidade. *Halopurinol, colchicina ou probenecida:* pode aumentar a concentração de ácido úrico. *Medicamentos nefro e/ou ototóxicos:* podem aumentar sua potencialidade para causar nefro e ototoxicidade. *Medicamentos que causam discrasias sangüíneas:* podem aumentar seus efeitos leucopênicos e trombocitopênicos. *Outros mielodepressores:* podem intensificar seus efeitos. Pode reduzir os níveis plasmáticos da fenitoína. *Radioterapia:* efeito radiossensibilizante.

INCOMPATIBILIDADE: Alumínio. Bicarbonato de sódio. Cefepima. Glicose 5%. Mesna. Metoclopramida. Tiossulfato de sódio. Tiotepa.

POSOLOGIA: Administrar dexametasona pré-infusão da cisplatina ou em intervalos regulares pós-infusão (a cada oito horas). Câncer de testículo: 20 mg/m^2 EV durante cinco dias consecutivos, a cada três semanas, como parte do PEB (J Clin Oncol 7: 387-391, 1989). Ou, 20 mg/m^2 EV nos dias 1 a 5 e 100 mg/m^2 EV de etoposida nos dias 1 a 5. Repetir o ciclo a cada três semanas totalizando quatro ciclos (J Clin Oncol 6:1231-1238, 1988). Como parte do EP. Câncer não de pequenas células: 60 a 100 mg/m^2 EV no 1º dia e a cada 21 dias como parte dos regimes cisplatina/etoposida ou cisplatina/gemcitabina. Câncer de ovário: 75 mglm^2 EV no 1º dia e a cada 21 dias como parte do regime cisplatina/paclitaxel e 100 mg/m^2 no 1º dia a cada 21 dias como parte do regime de cisplatina/ciclofosfamida. Câncer avançado de bexiga: 50 a 70 mg/m^2, EV, uma vez a cada três a quatro semanas. Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço: 100 mg/m^2 de cisplatina, EV, no 1º dia e 1.000 mg/m^2 de fluorouracil EV em infusão contínua nos dias 1 a 4, a cada três semanas (J Clin Oncol 10: 257-263, 1992). Ou, 75 mg/m^2 de cisplatina, EV, no 1º dia e 1.000 mg/m^2 de fluorouracil EV nos dias 1 a 4, e radioterapia simultânea (3.000 cGy em 15 frações entre os dias 1 e 19), a cada quatro a seis semanas (Cancer 65: 1685-1691,1990). Carcinoma de mama: 60 mg/m^2 de cisplatina e 90 mg/m^2 de paclitaxel, EV. Administrar paclitaxel antes da cisplatina. (Semin Oncol 22 (4 suppl 8): 28-32,1995).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Câncer hepatocelular: 80 mg/m² EV no 1º dia. Repetir o ciclo a cada 28 dias (Oncology 50: 22-26, 1993). Câncer de esôfago (estádio IV B): 30 mg/m² de cisplatina EV em Dl e 65 mg/m² de irinotecano EV em 90 minutos nos dias 1, 8 e 15, a cada quatro semanas. Câncer de pênis (estádio IV): 100 mg/m² EV em quatro horas seguida de 1.000 mg/m²/dia de fluorouracil EV nos dias 1 a 4. Repetir o ciclo a cada três a quatro semanas (J UroI 630:147,1992). Para paciente com bom estado funcional. Carcinoma de pâncreas: 20 mg/m² de cispíatina EV nos dias 1 a 5, 300 mg/m² de fluorouracil EV nos dias 1 a 5 e 50 mg/m² de doxorrubicina EV no dia 1. Repetir o ciclo a cada três semanas por um total de seis ciclos (Proc ASCO 6: 77,1987). Carcinoma de tireóide: 40 mg/m² EV de cisplatina no dia 1 e 60 mg/m² EV de doxorrubicina no dia. Repetir o ciclo a cada três semanas até atingir a dose total de 550 mg/m² de doxorrubicina (Cancer 56: 2155-2160, 1985). Osteossarcoma: 90 mg/m² EV de cisplatina em infusão de seis horas no dia 1 e 75 mg/m² EV de doxorrubicina, 48 horas após cisplatina. Repetir o ciclo a cada três semanas até atingir seis ciclos (J Clin Oncol 10:1579-1591, 1992). OBS.: Reduzir a dose em 50% se o *clearance* de creatinina estiver entre 30-60 ml/minuto. Omitir a dose se o *clearance* de creatinina estiver menor que 30 mi/minuto. Não é necessário redução da dose no caso de disfunção hepática.

EXCREÇÃO: Urina, 30% durante as primeiras 24 horas. Fezes (pequena fração). Pode ser eliminado por diálise, porém somente nas três horas subseqüentes à sua administração.

EXAMES SOLICITADOS ANTES, DURANTE E DEPOIS DE CADA CICLO: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, Bilirrubina total e frações, Atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Eletrólitos (sódio, potássio, magnésio, fósforo e cálcio). Amilase sérica. *Clearance* de creatinina urinário. Análise audiométrica. ECG (eletrocardiograma).

CITARABINA, Cloridrato de

Sigla: ARA-C.
Uso adulto e pediátrico**.**

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola com solução incolor nas seguintes dosagens: 100 mg (5 ml), 500 mg (25 ml) e 1 g (10 ml).

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (abaixo de 25ºC) e ao abrigo da umidade.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em *bolus* ou sob infusão contínua de 1 a 2 horas (é melhor sob infusão continua, pois tem vida-média curta). Intramuscular (IM). Intraperitoneal. Intratecal (IT). Subcutânea (SC).

RECONSTITUIÇÃO: Não utilizar o diluente próprio, pois contém álcool benzílico. Para Subcutânea ou Intratecal: 1 a 2 ml de cloreto de sódio 0,9%.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Temperatura ambiente: 48 horas.

pH: Após a reconstituição, é de aproximadamente 5,0.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL.

ESTRUTURA QUÍMICA:
$C_9H_{13}N_3O_5$.

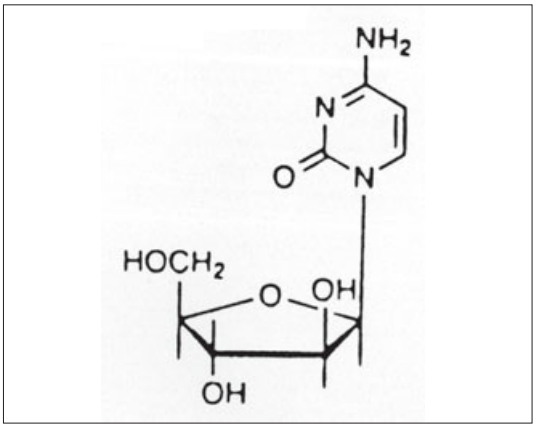


Fig. 11.12 — *Estrutura química do cloridrato de citarabina.*

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 15%.

DESCRIÇÃO: É um antimetabólito, antagonista de pirimidina. Atua numa fase específica do ciclo celular (Fase S). Análogo da desoxicitidina originalmente isolado da esponja *Cryptothethya crypta.* Requer ativação intracelular para o metabólito de nucleotídeo ara-CTP. A atividade antitumoral da citarabina é determinada por um equilíbrio entre a ativação e a degradação intracelulares e a subseqüente formação de metabólitos citotóxicos ara-CTP. Incorporação de ara-CTP no DNA,

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

resultando em término da cadeia e inibição da síntese e função do DNA. Atravessa a barreira hematoencefálica. Não é ativa por via oral.

.

INDICAÇÕES: Remissão de leucemias granulocíticas agudas de adultos, sendo indicado secundariamente em outras formas de leucemia aguda de adultos e crianças.

CONTRA-INDICAÇÕES: Varicela existente ou recente, herpes-zóster. A relação risco-benefício deverá ser avaliada na presença de: depressão da medula óssea, antecedentes de gota, disfunção hepática ou renal, infecção. Gravidez. Lactação. Supressão da medula óssea preexistente, iatrogenicamente induzida. Plaquetas < 50.000 mm³.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Anemia. Anorexia. Descamação da pele. Diarréia. Disfunção hepática. Disfunção renal. Dor óssea. Erupções cutâneas. Estomatite (cinco a 10 dias após aplicação). Febre. Fotofobia. Hiperuricemia. Imunodepressão. Inflamação ou ulceração oral. Leucopenia. Megaloblastose. Mialgia. Náuseas. Neurite ou neurotoxicidade. Redução de reticulócitos. Retenção urinária. Septicemia. Toxicidade pulmonar. Trombocitopenia. Tromboflebite. Vômitos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Alopurinol, colchicina ou probenecida:* podem elevar a concentração de ácido úrico na sangue. *Asparaginase:* aumenta a toxicidade da asparaginase. *Cisplatina, aminoglicosídeos e anfotericina B:* diminui *clearance* da citarabina aumentando o risco de neurotoxicidade. *Digoxina:* diminui a absorção da digoxina. *Fludarabina e hidroxiuréia:* o pré-tratamento com fludarabina e/ou hidroxiuréia potencializa a citotoxicidade da citarabina, aumentando a formação de metabólitos citotóxicos ara-CTP. *Gemcitabina:* a citarabina antagoniza a eficácia da gemcitabina. *Medicamentos que causam discrasias sangüíneas:* podem aumentar os efeitos leucopênicos e/ou trombocitopênicos. *Metotrexato:* o pré-tratamento com o metotrexato aumenta a formação de metabólitos ara-CTP, resultando em aumento da citotoxicidade. *Outros mielodepressores:* podem causar mielodepressão aditiva. *Radioterapia:* aumenta toxicidade.

INCOMPATIBILIDADE: Fluorouracil. Insulina regular. Metotrexato. Metilprednisolona.

POSOLOGIA: Diluir em cloreto de sódio 0,9%. *Injeção rápida* – Tratamento contínuo: 2 mg/kg/dia, administrar diariamente durante 10 dias. Realizar hemograma completo e plaquetas diários. *Infusão* – Tratamento contínuo: Iniciar com 0,5 a 1,0 mg/kg/dia. Em infusão que se desejar: uma, quatro, 12 ou 24 horas durante 10 dias com a realização de hemograma completo e plaquetas diários. *Intratecal:* 5 a 50 mg/m²/dia, até três vezes por semana, ou 30 mg/m²/dia, a cada quatro dias.

EXCREÇÃO: Urina (80%).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Glicose.

CLADRIBINA

Sigla: 2 CdA.
Uso Adulto**.**

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola com 10 ml de solução incolor na dosagem de 10 mg.

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC, protegido da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua, em geral, de 24 horas.

RECONSTITUIÇÃO: Cloreto de sódio 0,9%. Infusão contínua de sete dias: diluir em solução bacteriostática de cloreto de sódio 0,9% (conservante: álcool benzílico 0,9%) e usar filtro 0,22 mícron.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Cloreto de sódio 0,9%, temperatura ambiente sob infusão: 24 horas. Solução bacteriostática, temperatura ambiente: até sete dias. Cloreto de sódio 0,9%, 2-8ºC: até oito horas.

ESTRUTURA QUÍMICA:
Corresponde a 2-cloro-desoxiadenosina.

DESCRIÇÃO: A ação tóxica seletiva da cladribina sobre certos tipos de células monocíticas e linfocíticas, normais e malignas, pode dever-se a que nessas populações celulares haveria uma elevada atividade da enzima

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

desoxicitidinacinase e uma baixa atividade da desoxinucleotidase, a qual permite a formação e acúmulo do metabólito 2-cloro-2'-desoxi-beta-D-adenosinatrifosfato (2-CdATP). Esse interfere na habilidade das células para reparar segmentos cortados de DNA monoquaternário. Esses extremos quebrados ativam a enzima poli (ADP-ribose) polimerase, a qual causa depleção de ATP e NAD, com alteração do metabolismo celular. Existem evidências que indicam um certo grau de incorporação do 2-CdATP no DNA das células em divisão, o qual provoca inibição da síntese de DNA. A cladribina possui então um mecanismo de ação dual que permite agir sobre linfócitos e monócitos, em divisão ou quiescentes, ao inibir tanto a reparação como a síntese do DNA. Análogo de bases púricas.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 20%.

INDICAÇÕES: Tratamento de leucemia de células pilosas (tricoleucemia) em atividade, sendo definida, clinicamente, por significativa anemia, neutropenia, trombocitopenia ou sintomas relacionados com a doença.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Gravidez. Lactação.

REAÇÕES ADVERSAS: Anemia intensa (Hb < 8,5 g/dl) em 37%. Anorexia (17%). Artralgia. Astenia (45% a 70%). Aumento reversível de bilirrubinas. Aumento reversível de transaminases. Calafrios (18%). Cefaléia (13% a 22%). Constipação. Diarréia (10%). Diminuição do apetite. Edema. Eritema (6%). Erupção cutânea (28%). Fadiga (17% a 45%). Febre (69%). Infecção (28%). Insônia (7%). Insuficiência renal aguda em altas doses (quatro a nove vezes a dose recomendada). Mal-estar. Mialgia. Náuseas (18% a 28%). Neutropenia intensa (70%). Sudorese. Taquicardia (6%). Tosse. Toxicidade neurológica. Trombocitopenia. Vertigem (9%). Vômitos (13%).

INCOMPATIBILIDADE: Glicose 5%.

POSOLOGIA: Ciclo único, infusão intravenosa contínua por sete dias consecutivos, na dose de 0,09 mg/kg/dia (3,6 mg/m²/dia). Usar somente Cloreto de sódio 0,9% e equipo de PVC. Não usar glicose 5% porque acelera a degradação da droga. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

SUPERDOSE: As doses elevadas podem provocar toxicidade neurológica irreversível (paraparesia/quadriparesia), nefrotoxicidade aguda, supressão severa da medula óssea. Não há antídotos conhecidos para a superdose. A suspensão do medicamento e o tratamento de suporte são as medidas recomendadas para tratar a superdose. Desconhece-se se a cladribina pode ser removida da circulação por diálise ou hemofiltração.

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: Cinco a sete horas.

EXCREÇÃO: Urina.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas (durante as quatro a oito semanas após o tratamento realizar contagens periódicas). TGO, TGP, Bilirrubina total e frações, Atividade de protrombina (AP). Uréia e creatinina.

CLODRONATO DISSÓDICO

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Cápsulas na dosagem de 400 mg. Ampolas na dosagem de 300 mg com 10 ml.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente, ao abrigo da luz, calor e umidade.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em infusão de duas horas. Via oral (VO). A via endovenosa é preferencial em pacientes hipercalcêmicos e em início de tratamento. Não administrado por via intra-arterial.

SOLUÇÃO INJETÁVEL: Deve ser diluído em 500 ml de cloreto de sódio 0,9%. Infusão intravenosa lenta, por no mínimo, duas horas. Deve ser utilizada até no máximo seis horas após o preparo.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

ESTRUTURA QUÍMICA:

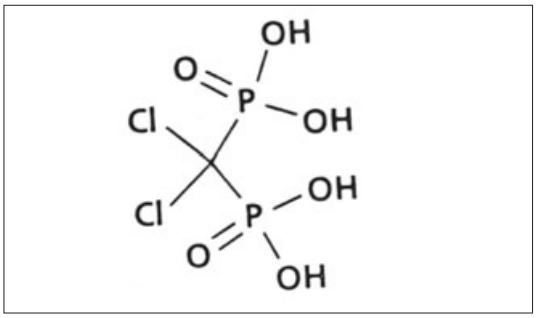


Fig. 11.13 — *Estrutura química do clodronato dissódico.*

DESCRIÇÃO: Família dos bifosfonatos, substâncias que têm afinidade com o tecido ósseo, em particular com os cristais de fosfato de cálcio. Complexa-se com a hidroxiapatita, originando uma nova estrutura química cristalina, que inibe a dissolução dos cristais. Em pacientes com metástases ósseas, o tratamento com ácido clodrônico não só diminui mas também leva à interrupção da degeneração óssea, resultando em menor risco de incidência de novas metástases. As concentrações do ácido clodrônico que inibem a osteólise não interferem na mineralização do tecido ósseo. Bifosfonato que atua especificamente sobre os ossos. Não ingerir alimento uma hora antes e uma hora depois da ingestão do comprimido.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 36%.

INÍCIO DA AÇÃO: 48 a 72 horas.

DISTRIBUIÇÃO ÓSSEA: 20% a 25%.

BIODISPONIBILIDADE: 1% a 2 %.

INDICAÇÕES: Osteólise *conseqüente* a metástase óssea de tumores sólidos (por exemplo, carcinoma de mama, próstata ou tireóide) ou em conseqüência de neoplasias hematológicas (mieloma múltiplo). Hipercalcemia conseqüente a metástases ósseas extensas, ou induzida por tumores malignos, sem metástases ósseas.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Insuficiência renal (com exceção nos casos de cálcio elevado). Inflamações agudas do trato gastrintestinal.

REAÇÕES ADVERSAS: Alterações de parâmetros bioquímicos (reversíveis): redução da fosfatemia, elevação da fosfatase alcalina, da HDL (lipoproteína de alta densidade) e do hormônio paratireoideano. Deterioração aguda da função renal. Hipocalcemia. Náuseas e diarréia. Proteinúria passageira (após a administração). Reações de hipersensibilidade cutânea.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Evitar ingestão de alimentos com alto teor de cálcio, como leite e laticínios, durante o tratamento com clodronato dissódico (diminuição do efeito). Medicamentos a base de cálcio, ferro, magnésio e antiácidos.

POSOLOGIA: Não ingerir alimento antes e uma hora depois da ingestão do comprimido. *Cápsulas:* A dose diária é de quatro cápsulas (1,6 g). Podendo atingir oito cápsulas (3,2 g) no máximo. *Injetável:* Uma ampola como dose única (300 mg/dia, em infusão superior nunca inferior a duas horas). Reduzir dose no caso de insuficiência renal.

DURAÇÃO DO TRATAMENTO: Seis meses.

EXCREÇÃO: Urina (forma inalterada). Fezes (5%).

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: Duas horas.

CLORAMBUCIL

Sigla: CLB.
Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Frasco com 50 comprimidos de cor branca na dosagem de 2 mg.

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC, evitar calor.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

ESTRUTURA QUÍMICA:
Ácido 4-[p-[bis(2-cloroetil)-amino]fenil]butírico.

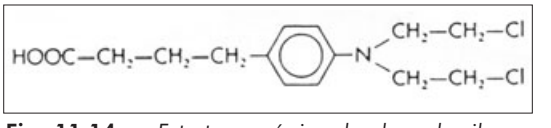


Fig. 11.14 — *Estrutura química do clorambucil.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

DESCRIÇÃO: Agente alquilante derivado da mecloretamina (mostarda nitrogenada), interfere na síntese do DNA. É droga ciclo-celular não-específica. É a mostarda nitrogenada *menos* tóxica e que atua lentamente. Apresenta efeito linfocítico acentuado. Liga-se à albumina (99%). Biotransformação extensa, dando vários metabólitos, sendo a mostarda do ácido fenilacético ativa. Mutagênico. Carcinogênico. Teratogênico.

INDICAÇÕES: Certas formas de linfoma que não o do tipo Hodgkin. Doença de Hodgkin. Leucemia linfocítica crônica. Macroglobulinemia de Waldenstrom. Micose fungóide. Mieloma múltiplo. Policitemia vera.

CONTRA-INDICAÇÕES: Gravidez. Lactação.

REAÇÕES ADVERSAS: Alterações do ciclo menstrual. Anorexia. Cistite estéril. Contrações musculares. Convulsões. Crises focais. Diarréia. Diplopia. Dispepsia. Edema perorbital severo. Estomatite. Febre. Fibrose pulmonar intersticial em pacientes com leucemia linfocítica crônica em tratamento a longo prazo. Hepatotoxicidade com icterícia. Leucopenia e trombocitopenia (mais comum). Linfopenia. Náuseas. Neuropatia periférica. Neurotoxicidade: agitação, irritabilidade, tontura, letargia. Oligo ou azoospermia. Perda de peso. Pneumonite intersticial. Vômitos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Barbitúricos:* aumenta toxicidade. *Fenilbutazona:* reduzir a dose do clorambucil. *Radioterapia:* aumenta a toxicidade.

POSOLOGIA: *Doença de Hodgkin:* Dose de 0,2 mg/kg/dia por quatro a oito semanas. *Linfoma não-Hodgkin:* Dose de 0,10-0,20 mg/kg/dia por quatro a oito semanas inicialmente. em seguida como manutenção doses diárias reduzidas ou séries de tratamentos intermitentes. *Macroglobulinemia de Waldenstrom:* Tratamento de eleição. Dose de 6 a 12 mg diariamente, até que ocorra leucopenia, seguidas de 2 a 8 mg diários indefinidamente. *Crianças:* Usado no controle da doença de Hodgkin e do linfoma não-Hodgkin em crianças. A dosagem é semelhante aos dos adultos Não há necessidade de redução da dose em pacientes com disfunção hepática e/ou renal.

EXCREÇÃO: Urina.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). RX tórax PA.

DACARBAZINA

Sigla: DTIC.
Uso pediátrico ou adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola de cor âmbar contendo substância liofilizada de cor marfim na dosagem de 100 mg, 200 mg e 600 mg.

ARMAZENAMENTO: 2-8°C, ao abrigo da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua lenta (30 minutos). Intra-arterial. Deve-se *evitar* a injeção subcutânea ou intramuscular.

pH: Está entre 3 e 4.

RECONSTITUIÇÃO: *100 mg:* 9,9 ml de água para injeção. *200 mg:* 19,7 ml de água para injeção. 600 mg: 59,6 ml de água para injeção.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Temperatura ambiente: oito horas. 4°C: 24 horas.

DILUIÇÃO: 250 ml de solução de cloreto de sódio 0,9% (preferencial) ou glicose 5%, por infusão intravenosa, por um período de 30 minutos.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL.

ESTRUTURA QUÍMICA:
5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamido (DIIC).

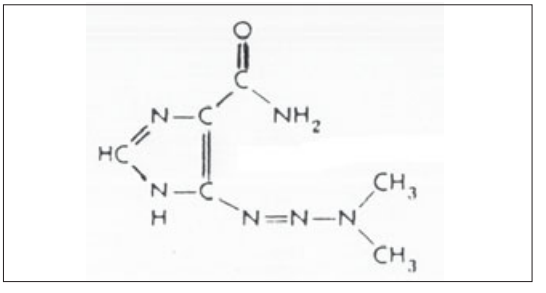


Fig. 11.15 — *Estrutura química da dacarbazina.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

DESCRIÇÃO: Sua principal ação é a alquilação, que não é específica de nenhuma fase do ciclo de divisão celular. Pode inibir a síntese de DNA e RNA mediante a formação de íons carbônio. Pela atividade de enzimas hepáticas, pode-se produzir certa atividade e toxicidade. Atravessa a barreira hematoencefálica em quantidade limitada (15%). Carcinogênica. Teratogênica. Metabolismo hepático.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 5%.

IRRITANTE.

VESICANTE.

Infusão através de veia periférica é extremamente dolorosa. Em caso de infusão acima de 30 minutos, usar acesso venoso central *(cateter). Não usar* scalp ou jelco.
Os pacientes devem evitar a exposição ao sol por vários dias depois da terapia com dacarbazina.

INDICAÇÕES: Melanoma maligno metastático: 20% dos pacientes obtêm bons resultados. É usado em combinação com outros agentes antineoplásicos (doxorrubicina, bleomicina e vimblastina — ABVD *ou* mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona — MOPP) no tratamento da doença de Hodgkin avançada. Isolado ou em combinação no tratamento de sarcomas de tecidos moles (leiomiosarcoma, fibrossarcoma, rabdomiossarcoma) e neuroblastomas. Isolado em alguns casos de glucagonoma maligno.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Herpes-zóster. Cautela nos seguintes pacientes: deficiência hepática, renal, catapora e infecções decorrentes da própria terapia.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Anafilaxia pode ocorrer. Anorexia. Depressão hematopoiética é a toxicidade mais comum: leucopenia e trombocitopenia. Diarréia (pouco freqüente). Dor de cabeça. Dor e queimação no local da injeção e no trajeto da veia utilizada. Efeitos carcinogênicos. Estomatite. Extravasamento pode ocasionar lesão tecidual e necrose. Fadiga. Febre (ocorre aproximadamente sete dias após aplicação da droga e prolongando por sete a 21 dias). Flebite no local da injeção e do trajeto da veia utilizada. Fotossensibilidade. Gosto metálico enquanto a droga é administrada. Hepatotoxicidade. Irritação e rubor. Letargia. Mal-estar. Náuseas e vômitos são os mais freqüentes. O inicio do vômito entre uma a quatro horas dura de uma a 12 horas. Em 90% dos pacientes (severos). Parestesias faciais. Tromboflebite. Visão turva.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Não misturar na mesma seringa com outras drogas, pois pode formar cristais ou mudança na aparência. Inibe a xantina oxidase e pode, teoricamente, potencializar a atividade da mercaptopurina, azatioprina, alopurinol. Interleucina aumenta o *clearance* da dacarbazina. Os indutores das enzimas hepáticas podem potencializar o metabolismo da dacarbazina por indução das enzimas microssômicas hepáticas. Depressores da medula óssea ou radioterapia podem aumentar os efeitos depressores sobre aquela. Anestésicos voláteis podem aumentar a hepatotoxicidade.

INCOMPATIBILIDADE: Alopurinol. Bicarbonato de sódio. Cefepima. Heparina sódica. Hidrocortisona. Piperacilina. Lidocaína.

POSOLOGIA: Melanoma maligno: 220 mg/m^2 EV no 1º-3º como parte do regime Dartmouth (cisplatina + dacarbazina + carmustina + tamoxifeno). Ou, 800 mg/m^2 EV no 1º dia, 1,6 mg/m^2 EV de vimblastina no 1º ao 5º dia e 20 mg/m^2 EV de cisplatina no 2º ao 5º dias (regime CVD), repetindo a cada 21 dias (Cancer 64: 2024-2029, 1989). Ou, 800 mg/m^2 EV no 1º dia, 20 mg/m^2 EV de cisplatina no 1º ao 4º dia, 1,6 mg/m^2 EV de vimblastina no 1º ao 4º dia, 9 MU/m^2 de interleucina-2 em 24 horas por quatro dias consecutivos (Dl a D4), 5.000.000/m^2 SC de interferon-alfa no 1º ao 5º dia, 300 mcg SC de G-CSF nos dias 5 a 14 e 40.000 U SC de eritropoietina humana iniciando no 5º dia. Repetir o ciclo a cada três semanas (MD Anderson Cancer Center). *Tratamento da Doença de Hodgkin:* 375 mg/m^2 EV no 1º e 15º dia, repetindo o ciclo a cada 28 dias como parte do regime ABVD. *Sarcomas de tecidos moles:* 1.000 mg/m^2/dia EV em infusão continua no 1º-4º dia, repetindo o ciclo a cada 21 dias como parte do regime AD. Ou, 300 mg/m^2 EV no 1º-3º dia repetindo o ciclo a cada 21 dias como parte do regime MAID. Ou, 250 mg/m^2 EV por

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

cinco dias, repetindo o ciclo a cada 21 dias como parte do regime CYVADIC. Pode ser necessário a redução da dose em pacientes com disfunção renal. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática.

EXCREÇÃO: Urina (40% em seis horas). Além da dacarbazina inalterada, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) é o maior metabólito da dacarbazina excretado na urina.

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: Cinco horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina.

DACTINOMICINA D

Sigla: ACT-D; DACT, Actinomicina D.

Uso adulto e pediátrico.

CRIANÇAS: só nos maiores de seis a 12 meses.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada de cor amarela na dosagem de 0,5 mg (ou 500 mcg).

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (25ºC), lugar fresco e protegido da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em *bolus* ou sob infusão contínua. Intra-arterial (IA).

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL.

DILUIÇÃO: Diluir para 20 ml a 100 ml de cloreto de sódio 0,9% (seringa).

RECONSTITUIÇÃO: 1,1 ml de água destilada ou cloreto de sódio 0,9%.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Não armazenar. Qualquer porção não usada deve ser descartada.

pH: O pH da solução reconstituída fica em torno de 5,5 a 7,0.

ESTRUTURA QUÍMICA

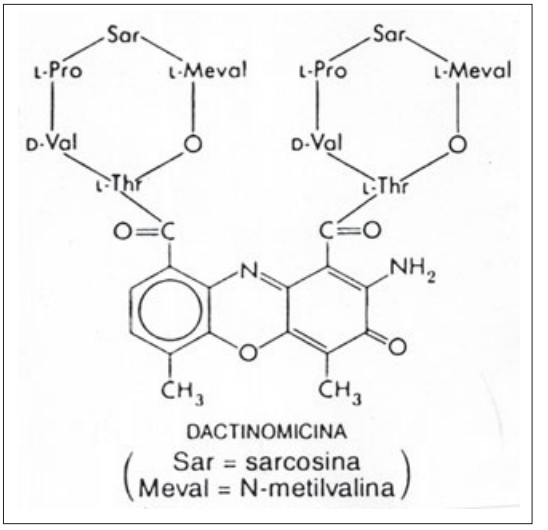


Fig. 11.16 — *Estrutura química da dactinomicina.*

MEIA-VIDA: 36 horas.

DESCRIÇÃO: Antibiótico antitumoral derivado de culturas de *Streptomyces parvullus* que interfere com a síntese do DNA e RNA. É droga ciclo-celular não-específica. Teratogênica. Carcinogênica. *Não* atravessa a barreira hematoliquórica. Altamente *tóxico* e *corrosivo*.

VESICANTE.

Contato com os olhos: irrigação com água, seguida de consulta com oftalmologista. **Contato com a pele:** lavar com água corrente por pelo menos 15 minutos. Pacientes devem ser alertados contra a exposição solar durante a terapia.

INDICAÇÕES: Carcinoma do útero (dactinomicina e metotrexato). Carcinoma dos testículos (dactinomicina e metotrexato). Rabdomiossarcoma (ciclofosfamida e vincristina – VAC). Sarcoma botrióide. Sarcoma de Ewing (45 mcg/m² de dactinomicina e 1.200 mg/m² de ciclofosfamida). Tumor de Wilms (dactinomicina e vincristina, junto com cirurgia e radioterapia). Tumores trofoblásticos. Associação: carcinoma testicular, melanoma maligno, osteossarcoma.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Infecção pelo vírus da varicela ou herpes-zóster, pode ocorrer doença generalizada grave, que pode resultar em morte.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

REAÇÕES ADVERSAS: Acne. Alopecia. Anemia aplástica. Anemia tardia. Anorexia. Ascite. Celulite, se ocorrer extravasamento. Diarréia (30%). Disfagia. Erupções cutâneas. Esofagite. Estomatite ulcerativa. Extravasamento ocasiona grave lesão tecidual e necrose. Fadiga. Febre. Gastrite. Hepatite. Hepatotoxicidade (2% a 15%): aumento de TGO e TGP. Hipocalcemia. Letargia. Mal-estar. Mialgia. Mielossupressão: leucopenia e trombocitopenia. Limitada à dose e severa. Mucosite. Náuseas e vômitos (moderados a severos). Nefrotoxicidade. Pancitopenia. Reticulopenia. Ulceração gastrintestinal.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Com fluotane e halotano:* aumento da hepatotoxicidade. *Medicamentos que causam discrasias sangüíneas:* podem aumentar seus efeitos leucopênicos e/ou trombocitopênicos. *O uso com a doxorrubicina:* aumenta a cardiotoxicidade. *O uso com alopurinol ou colchicina:* aumenta a concentração do ácido úrico no sangue. É necessário ajuste os anti-gotosos.
Pode diminuir os efeitos da vitamina K. Pode potencializar os efeitos de outros mielodepressores e radioterapia, incluindo toxicidade gastrintestinal, mielodepressão, eritema e pigmentação da pele.

INCOMPATIBILIDADE: Diluentes com preservativos. Filgrastima. Filtros de infusão.

MANUSEIO DE EXTRAVASAMENTO: Interrompa a infusão e desconecte o equipo de administração endovenosa, mas deixe a cânula ou agulha no local. Tente aspirar a droga extravasada através da cânula ou agulha, injete o antídoto se desejar e então, remova a cânula ou agulha. Eleve o membro e aplique uma compressa fria por 45 minutos. Não há antídoto genericamente aceito para uso local, mas tem-se usado o seguinte com algum sucesso: Tiossulfato de sódio 25% (1,6 ml + 3 ml de água para injeção). Tiossulfato de sódio 10% (4 ml + 6 ml). Injeção de ácido ascórbico (50 mg/ml) 1 ml. Em casos severos pode ser necessário debridamento.

DESCARTE DA DACTINOMICINA NÃO UTILIZADA: a) Solução pronta não desejada ou frascos abertos vazios: fosfato trissódico 5% durante 15 minutos destruirá a dactinomicina. b) Frascos não-abertos: incinerar em alta temperatura (982°C-1.204°C). Deixar o incinerador esfriar. Raspar os resíduos e reincinerar os frascos.

POSOLOGIA: A dose é calculada em microgramas (mcg). 10-15 mcg/kg, diariamente, por via intravenosa, por cinco dias a cada duas ou quatro semanas. Pacientes obesos e edematosos deve-se utilizar o cálculo de superfície corpórea. *Adultos:* 500 mcg diariamente, por no máximo cinco dias. *Crianças:* 10 a 15 mcg (0,015 mg)/kg/dia ou 400 - 500 mcg/m²/dia, durante cinco dias, a cada três a cinco semanas (não exceder 500 mcg/dia). Intra-arterial: 35-50 mcg/kg. Reduzir a dose em 50% no caso de bilirrubina maior que 3,0mg/dl. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção renal. *Obs.:* em caso de infusão fetia em *bolus*, usar cloreto de sódio 0,9%, de três a cinco minutos, obedecendo o tempo máximo de infusão que é de 15 minutos. Já no caso de infusão contínua superior a 30 minutos é obrigatório o uso de cateter central.

EXCREÇÃO: Bile (50%) e urina (10%).

MEIA-VIDA TERMINAL: Varia entre 30-40 horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas (diariamente). TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Cálcio. Ácido úrico. Reticulócitos. Gonadotrofina coriônica humana (quando necessário).

DAUNORRUBICINA, Cloridrato de

Sigla: DAUNO; DNR.
Uso adulto e pediátrico**.**

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada de cor vermelha na dosagem de 20 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (15-25ºC).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em *bolus* (10 minutos) ou infusão contínua.

pH: Entre 4,5 e 6,5.

RECONSTITUIÇÃO: 4 ml de cloreto de sódio 0,9%.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Temperatura ambiente: 24 horas. 2-8°C: 48 horas.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

DILUIÇÃO: Cloreto de sódio 0,9%.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL.

ESTRUTURA QUÍMICA:

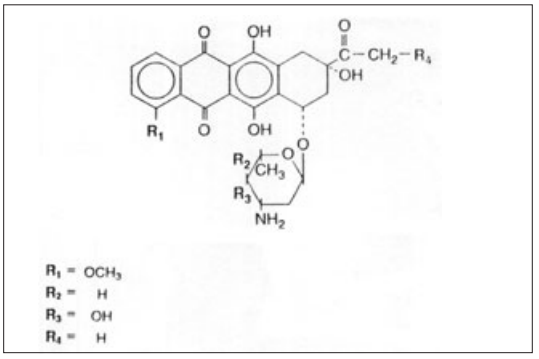


Fig. 11.17 — *Estrutura química do cloridrato de daunorrubicina.*

DESCRIÇÃO: É uma antraciclina obtida de uma cepa do fungo *Streptomyces coeruleorubidus*. Esse antibiótico possui atividade inibidora da síntese de ácidos nucléicos, em especial sobre o DNA, o qual provoca inibição da mitose e citotoxicidade. O mecanismo de ação preciso é desconhecido. Após a sua administração por via EV sua concentração cai rapidamente, o que indica uma rápida distribuição nos tecidos, com uma meia-vida plasmática de 18,5 horas. Uma hora depois da administração aparece o daunorrubicinil, um metabólito ativo com uma meia-vida de 26,7 horas *Não* atravessa a barreira hematoencefálica. Atravessa a placenta. No tratamento da leucemia não linfocítica aguda (LNA), o fármaco produziu remissões completas em 40% a 50% dos pacientes tratados, mas associado à citarabina a remissão elevou-se a 50% a 65%. Na leucemia linfocítica aguda (LLA) a daunorrubicina, em combinação com vincristina e prednisona, produz remissão completa em 83% dos casos, contra 47% dos pacientes que não a recebem.

VESICANTE.

Relato de resistência cruzada entre daunorubicina, dactinomicina-D e alcalóides da vinca.

INDICAÇÕES: Leucemia aguda (linfocítica, mielocítica e eritrocítica na fase de indução de remissão). Carcinomas. Linfomas e linfomas não-Hodgkin. Sarcoma de Ewing. Tumores sólidos de crianças, tais como neuroblastoma, Wilms.

CONTRA-INDICAÇÕES: Pacientes com mielossupressão ativa induzida por tratamentos quimioantiblásticos ou radioterapia anteriores. Gravidez. Lactação. Insuficiência cardiorrespiratória. Insuficiência hepática grave.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (três a quatro semanas após aplicação). Anorexia. Cardiotoxicidade: insuficiência cardíaca congestiva irreversível, miocardite, alterações eletrocardiográficas (arritmia, diminuição da voltagem), taquicardia, extra-sístoles. Celulite e necrose tecidual local grave no caso de extravasamento. Diarréia (comuns na primeira semana). Efeitos carcinogênicos. Febre. Hepatotoxicidade (dose-limitante). Hiperuricemia. Mielodepressão: leucopenia, anemia e trombocitopenia. Mucosite (comuns na primeira semana). Náuseas e vômitos (50% dos pacientes, leve, duração de até 24 horas). Nefrotoxicidade. *Rash* cutâneo. Supressão gonodal. Urina com cor avermelhada (até 48 horas após aplicação).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Alopurinol, colchicina, probenecida, sulfipirazona. Com aminoglicosídeos pode levar a redução da atividade desse antibiótico contra *Staphylococcus aureus*. Daunoblastina anteriormente administrada. Medicamentos que causam discrasia sangüínea. Medicamentos que desenvolvem ação supressora sobre a medula óssea. Metotrexato. Radioterapia e radioterapia da região mediastínica ocorre aumento da toxicidade.

INCOMPATIBILIDADE: Cefepima. Dexametasona. Fludarabina. Fluorouracil. Fosfato de sódio. Heparina. Piperacilina.

POSOLOGIA: 1) Em combinação com outros fármacos antineoplásicos para a indução da remissão da LNA em adultos. *Menores de 60 anos:* 45 mg/m^2/dia durante três dias consecutivos no tratamento inicial, e depois durante dois dias nos tratamentos sucessivos. *Maiores de 60 anos:* 80 mg/m^2/dia durante três dias consecutivos no tratamento inicial, e depois durante dois dias nos tratamentos sucessivos. A normalização da medula óssea pode demandar três ciclos de tratamento. 2) Em combinação com outros fármacos antineoplásicos para a indução da remissão da LLA em crianças: 25 mg/m^2 EV, um dia por semana. Geralmente, a remissão obtém-se após quatro ciclos de tratamento; mesmo assim, podem

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

ser administrados dois ciclos adicionais se a remissão não for obtida. 3) Em combinação com outros fármacos antineoplásicos para a indução da remissão da LLA em adultos: 45 mg/m²/dia nos dias, 1, 2, e 3 do tratamento.

Tabela 11.2
Redução de Dosagem em Função de Alterações Hepáticas

Bilirrubina Sérica (mg/dl)	*Redução da Dosagem (%)*
< 1,5	100
entre 1,5 e 3	25
> 3	50
> 50	Omitir a dose
	Reduzir a dose em 50% no caso de creatinina sérica maior que 3,0mg/dl

DOSE MÁXIMA CUMULATIVA TOLERADA: 500-600 mg/m².

MEIA-VIDA DE DISTRIBUIÇÃO: 45 minutos.

EXCREÇÃO: Urina (25%) na forma ativa. Cerca de 40% são eliminados por excreção biliar.

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: Daunorrubicina: 18,5 h. Daunorrubicinol: 26,7 h. Metabólitos: 55 h.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Ácido úrico. Eletrocardiograma. Ecocardiograma (avaliar a FEVE — fração de ejeção ventricular esquerda). *Clearance* de creatinina urinário.

DEXAMETASONA, Fosfato Dissódico de

Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola ou ampola na dosagem de 4 mg/ml (2,5 ml).

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente, protegido do calor excessivo, da luz direta e da umidade. Ligação à albumina e transcortina é alta: 65% a 90%.

INÍCIO DE AÇÃO: Rápido.

DURAÇÃO DA AÇÃO: *IM:* seis dias. *Intra-articular:* sete a 21 dias. *Intra-articular, intra-sinovial:* três a 21 dias.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS: Albumina e transcortina é de 65% a 90%.

ESTRUTURA QUÍMICA:
9-flúor-11 beta-17,21-triidroxi-16 alfa-metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona.

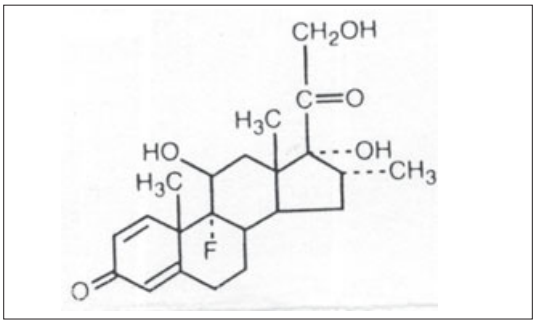


Fig. 11.18 — *Estrutura química do fosfato dissódico de dexametasona.*

INDICAÇÕES: Combate às afecções alérgicas, inflamatórias e outras doenças que correspondem aos glicocorticóides. Antiemético (na quimioterapia do câncer). Doenças neoplásicas. Edema cerebral.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Herpes simples. Infecções fúngicas. Menores de seis anos. Tuberculose pulmonar. Viroses em geral.

REAÇÕES ADVERSAS: Alcalose hipocalêmica. Aumento da pressão intra-ocular. Aumento de apetite. Aumento de peso. Catarata subcapsular posterior. Cefaléia. Distensão abdominal. Esofagite ulcerativa. Exoftalmia. Fraqueza muscular. Glaucoma. Hipersensibilidade. Hipertensão. Insuficiência cardíaca congestiva em pacientes susceptíveis. Irregularidades menstruais. Mal-estar. Náusea. Osteoporose. Pancreatite. Perda de potássio. Perfuração de intestino grosso e delgado. Retenção de líquido. Retenção de sódio.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Ruptura de tendão. Úlcera péptica com eventual perfuração e hemorragia subseqüentes. Vertigem.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A anfotericina B parenteral pode provocar hipocalemia grave em associação com glicocorticóides. Aumenta o metabolismo da mexiletina, diminuindo sua concentração plasmática. Aumenta o risco de hepatoxicidade quando empregada simultaneamente com doses elevadas de paracetamol ou em tratamentos crônicos. Aumenta o risco de úlcera ou hemorragia gastrintestinal com os antiinflamatórios não-esteróides (AINE). Devido à sua atividade hiperglicemiante intrínseca, a pode ser necessário ajustar a dose de insulina ou de hipoglicemiantes orais. Não se recomenda a administração de vacinas de vírus vivos, dado que pode ser potencializada a replicação dos vírus da vacina. O uso conjunto de glicosídeos digitálicos aumenta a possibilidade de arritmias. O uso de antiácidos diminui a absorção da dexametasona.

DEXRAZOXANO, Cloridrato de

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada na dosagem de 500 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (15-30°C). Proteger da luz e da umidade.

RECONSTITUIÇÃO: Diluir com 25 ml de água estéril.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Estável à temperatura de 2-8ºC durante quatro horas, protegido da luz.

DILUIÇÃO: 400-500 ml com solução de Ringer lactato ou solução de lactato de sódio 0,16 M.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL

DESCRIÇÃO: Derivado cíclico do EDTA (ácido etinildiaminotetracético), e desenvolve potente ação quelante intracelular. Efeito cardiotóxico dose-dependente da doxorrubicina pode ser atribuído à sobrecarga oxidativa do radicais livres, cuja geração é mediada pelos íons ferro mediante formação do complexo Fe^{3}-Doxorrubicina e conseqüente liberação dos radicais livres no músculo cardíaco, particularmente susceptível à ação lesiva dos mesmos. Carcinogênico. Mutagênico.

ESTRUTURA QUÍMICA:
Cloridrato de (S) (+) 1,2-bis (3,5 dioxopiperazinil) propano.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS SÉRICAS: < 2%.

INDICAÇÃO: É indicado para a redução da incidência e gravidade das cardiomiopatias associadas com a administração da doxorrubicina em pacientes sob tratamento quimioterápico.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Somente deve ser utilizado com um citostático antracíclico (doxorrubicina). Pacientes com idade fértil que não utilizem um método contraceptivo eficaz. Não é recomendado para mulheres que estão iniciando uma terapia baseda na doxorrubicina. Não é recomendado na terapia adjuvante do câncer de mama.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Alterações da coagulação. Aumento do triglicérides e amilase. Aumento transitório dos valores da função hepática. Depuração renal aumentada. Diminuição da calcemia. Febre baixa. Leucopenia e trombocitopenia. Mal-estar. Náuseas e vômitos (brandos).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: O dexrazoxano pode potencializar a toxicidade induzida pela quimioterapia ou radiação, requerendo um controle cuidadoso dos parâmetros hematológicos durante os primeiros ciclos do tratamento. Não são conhecidas incompatibilidades com outros fármacos ou materiais. No entanto, dexrazoxano não deve ser misturado a outros fármacos durante a infusão.

POSOLOGIA: O dexrazoxano deve ser administrado por infusão endovenosa rápida durante 15 minutos, aproximadamente meia hora antes da administração da doxorrubicina, a uma dose 20 vezes superior à dose da mesma. Recomenda-se uma dose de 1.000 mg/m^2 do dexrazoxano quando se emprega o esquema posológico normal da doxorrubicina, isto é, 50 mg/m^2 a cada 21 dias. O tratamen-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

to com dexrazoxano deve ser iniciado simultaneamente com a primeira dose de doxorrubicina e deve ser repetido a cada administração da doxorrubicina. Deve-se usar uma dose de 750 mg/m² de dexrazoxano para uma dosagem de 75 mg/m² de epirrubicina. Não está estabelecida a segurança e eficácia do dexrazoxano em crianças.

Tabela 11.3
Dose de Doxorrubicina e Dexrazoxano

Doxorrubicina (mg/m²)	*Dexrazoxano (mg/m²)*	*Relação de Doses*
20	400	1:20
30	600	1:20
40	800	1:20
50	1.000	1:20
> 50	1.000	1:10/1:20

DOSE MÁXIMA TOLERADA: 4.500 mg/m².

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM: Os sinais e sintomas mais característicos de superdosagem são leucopenia, trombocitopenia, náuseas, vômitos, diarréia, reações cutâneas e alopecia. Não existe antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático.

EXCREÇÃO: Urina.

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: Duas a três horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Cálcio. Amilase. Triglicérides. Fazer antes e periodicamente o ecocardiograma (avaliar a FEVE).

DIFENIDRAMINA

Uso adulto pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Ampolas contendo 1 ml de solução na dosagem de 10 mg e 50 mg. Xarope contendo 120 ml na dosagem de 2,5 mg/ml.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (abaixo de 30ºC), ao abrigo da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa lenta. Intramuscular (IM). Via oral (VO).

DILUIÇÃO: 20 a 100 ml do cloreto de sódio 0,9%, glicose 5%, Ringer ou água destilada.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: 2-8ºC ou temperatura ambiente: até 10 dias. Observar risco de contaminação.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 98% a 99%.

DESCRIÇÃO: Anti-histamínico bloqueador H_1, antidiscinésico, sedativo. É um derivado da etanolamina. Compete com a histamina pelos receptores H_1 presentes nas células efetoras. Desta forma evita, porém não reverte, as respostas mediadas unicamente pela histamina. Acredita-se que a ação antidiscinésica está relacionada com a inibição central das ações da acetilcolina mediadas pelos receptores muscarínicos e com seus efeitos sedantes. A difenidramina é bem absorvida por via oral e parenteral. Metaboliza-se no fígado. O início de ação por via oral ocorre entre os 15 e 60 minutos; sua meia-vida é de uma a quatro horas e a duração de sua ação, de seis a oito horas. Apresenta grande atividade antimuscarínica.

INDICAÇÕES: Tratamento da rinite alérgica perene e estacional, da conjuntivite alérgica, da urticária ou angioedema. Tratamento do prurido e das reações urticarianas por transfusão. Coadjuvante no tratamento das reações anafiláticas e anafilactóides. Tratamento do parkinsonismo e reações extrapiramidais induzidas por fármacos.

CONTRA-INDICAÇÕES: Glaucoma de ângulo fechado (o aumento da pressão intraocular pode precipitar o ataque).

REAÇÕES ADVERSAS: Confusão. Crianças podem apresentar com mais freqüência sinais de estimulação do sistema nervoso central, alucinações crises convulsivas ou problemas para dormir. Enjôos. Espessamento das secreções bronquiais. Fotossensibilidade. Retenção urinária. Secura na boca, nariz ou garganta. Sonolência. Visão turva.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: O uso simultâneo com o álcool, narcóticos, seda-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

tivos/hipnóticos ou depressores do sistema nervoso central pode potencializar os efeitos depressores de ambos os medicamentos. Administração conjunta com inibidores da monoaminoxidase (IMAO) pode prolongar e intensificar os efeitos antimuscarínicos e depressores do sistema nervoso central da difenidramina. Deve-se ter cautela ao utilizar simultaneamente com antimuscarínicos ou medicamentos com ação antimuscarínica, já que podem potencializar estes efeitos.

INCOMPATIBILIDADE: Anfotericina B. Cefalotina. Lorazepam. Tiopental. Dexametasona. Haloperidol. Fenobarbital. Fenitoína. Alopurinol. Cefepima.

POSOLOGIA: *Como anti-histamínico:* A dose usual para adultos por via oral é de 25 a 100 mg a cada seis a oito horas. *Crianças com menos de 12 anos:* 5 mg/kg/dia divididos em quatro doses. Dose máxima diária é de 300 mg. *Como antidiscinésico em adultos:* De 50 a 150 mg/kg/dia. *Por via intramuscular ou endovenosa:* A dose para adultos é de 10 a 50 mg, e para crianças é de 1 a 1,5 mg/kg a cada seis horas, sem ultrapassar 300 mg diários.

EXCREÇÃO: Urina (pequena parcela).

DIMENIDRINATO

Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Ampola (2 ml) e comprimido na dosagem de 50 mg. Ampola (10 ml) na dosagem de 30 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (abaixo de 30ºC) e ao abrigo da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa lenta. Intramuscular (IM). Via oral (VO).

DILUIÇÃO: Diluir em 100 ml de cloreto de sódio 0,9%; glicose 5% ou água destilada durante 30 minutos.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: 2-8ºC ou temperatura ambiente (abaixo de 30ºC): até 10 dias.

DESCRIÇÃO: Dimenidrinato é um sal cloroteofilinado do agente anti-histamínico difenidramina. Ação depressora na função labiríntica hiperestimulada. Antiemético e antinauseante. Pertence ao grupo dos anti-histamínicos.

INDICAÇÕES: Náuseas e vômitos em geral, inclusive da gravidez. Náuseas e vômitos associados a fraqueza geral (como, por exemplo, pós-tratamentos radioterápicos). No tratamento e prevenção dos vômitos e náuseas no pré e pós-operatórios. No tratamento das labirintites e dos estados vertiginosos de origem central.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula. Recém-nascidos (até 30 dias de vida). Cuidado especial em pacientes asmáticos, com glaucoma, enfisema, doença pulmonar crônica, dificuldades em respirar e de urinar.

REAÇÕES ADVERSAS: Diminuição da acuidade mental. Excitação (crianças pequenas). Nervosismo. Retenção urinária. Secura da boca, da garganta e das vias respiratórias. Sedação. Sono. Sonolência. Tontura. Turvação da visão.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Álcool, sedativos e tranqüilizantes. *Com atropina, haloperidol ou quinidina:* aumenta reação anticolinérgica. Inibidores da MAO (monoaminoxidase). *Medicamentos ototóxicos:* dimenidrinato pode mascarar os sintomas da ototoxicidade. Potencialização dos depressores do sistema nervoso central (SNC).

INCOMPATIBILIDADE: Aminofilina. Clorpromazina. Colografin (contraste). Glicopirolato. Hidrocortisona. Hidroxizina. Midazolam. Promazina. Prometazina. Tetraciclina. Tiopental.

POSOLOGIA: Uma ampola a cada oito horas. *Crianças:* 1,25 mg/kg até quatro vezes ao dia, não ultrapassando 300 mg/dia.

SUPERDOSE: Sonolência. Pode ocorrer convulsões, coma e depressão respiratória.

DOCETAXEL

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo docetaxel triidratado na dosagem de 20 mg e 80 mg. Contém polissorbato 80.

ARMAZENAMENTO: 2-8°C ao abrigo da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua.

RECONSTITUIÇÃO: Antes da reconstituição deve-se retirar os frascos-ampolas com o

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

medicamento e o diluente da geladeira e aguardar que os mesmos alcancem a temperatura ambiente (cinco minutos). Solução a 13% (p/p) de etanol em água para injeção. Agitar manualmente os frascos-ampolas. Deixar a solução em repouso por cinco minutos à temperatura ambiente.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: 2-8°C: oito horas. 25°C: oito horas.

DILUIÇÃO: 250 ml de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%.

LIPOFÍLICO.

IRRITANTE.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: > 95%.
A potência do docetaxel é *maior* que a do paclitaxel.

ESTRUTURA QUÍMICA: N-debenzoil-N-tert-butoxicarbanil-10-deacetiltaxol.

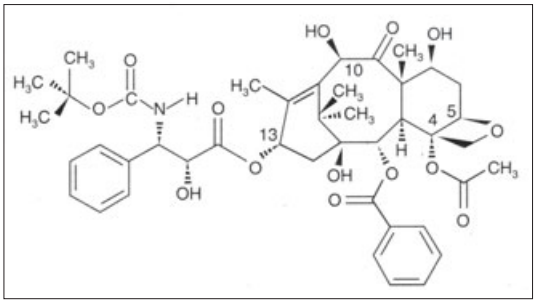


Fig. 11.19 — *Estrutura química do docetaxel.*

DESCRIÇÃO: É um novo antineoplásico originário das folhas do *Taxus caccata*, que quimicamente corresponde ao N-desbenzoil-N-tert-butoxicarbanil-10-deacetilaxol e farmacologicamente é um derivado da família dos taxanos. É droga ciclo-celular específica (Fase M). O mecanismo interno de ação do docetaxel (DTX) é realizado em nível dos microtúbulos da célula, onde se fixa às subunidades beta da tubulina e as estabiliza, promovendo e prolongando a polimerização. Bloqueando a despolimerização dos microtúbulos esses passam a ser estrutura químicas sem função biomolecular, o que altera profundamente a mitose e causa a morte celular. A ação estabilizadora dos microtúbulos do docetaxel e a sua afinidade pelos locais de fixação na tubulina são duas vezes mais potentes que os fármacos predecessores. Sua biotransformação é realizada em nível hepático por interação com o sistema enzimático citocromo P450. Arquitetura molecular dos microtúbulos (Fig. 11.20).

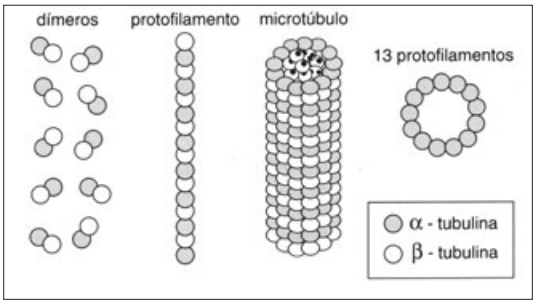


Fig. 11.20 — *Arquitetura molecular dos microtúbulos (docetaxel).*

MEIA-VIDA BIFÁSICA: Fase alfa: 0,12 horas. Fase beta: 4,8 horas.

INDICAÇÕES: Câncer de mama local avançado ou metastático, resistente às antraciclinas. Câncer de não pequenas células do pulmão (não oat cell) local avançado ou metastático, mesmo após falha de quimioterapia com derivados de platina. Carcinoma metastático de ovário após falha de quimioterapia de primeira linha ou subseqüente.

CONTRA-INDICAÇÃO: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula e a outros taxanos ou ao polissorbato 80. Gravidez. Lactação. Neutropenia basal (menor de 1.000 neutrófilos/mm³). Crianças. Pacientes com insuficiência hepática severa. Plaquetas < 100.000/mm³.

PRECAUÇÕES: Cuidadosa vigilância das funções vitais durante a infusão. Em pacientes com níveis de bilirrubina sérica *maior* que o limite superior da normalidade e/ou TGO e TGP > 3,5 vezes o limite superior da normalidade, simultaneamente ao nível de Fosfatase alcalina sérica > 6 vezes o limite superior da normalidade, docetaxel não deve ser utilizado, salvo quando estritamente indicado. Em pacientes com elevação dos testes de função hepática a dose recomendada é de 75mg/m². Hipotensão e broncoespasmos (interromper medicação e emprego de terapia sintomática apropriada). Insuficiência hepática: pacientes tratados com 100 mg/m² de doce-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

taxel, com elevação de TGO e/ou TGP > 1,5 vezes o limite superior da normalidade simultaneamente à elevação da fosfatase alcalina sérica > 2,5 vezes, apresentam maior risco de desenvolver reações adversas como toxicidade fatal incluindo sépsis e hemorragia gastrintestinal que podem ser fatais, neutropenia febril, infecções, trombocitopenia, estomatite e astenia. Neurotoxicidade periférica (4,1%): recomenda-se diminuir a dose. Neutropenia (redução da dose ou o uso de medidas de suporte adequadas).

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia em 79% dos pacientes (severa em 67%). Alterações ungulares (onicólise). Anemia (< 11 g/dl em 90,4% dos pacientes e < 8 g/dl em 8,9%). Astenia (63% a 80%, severa em 11%). Bradicardia. Calafrios e dor lombar em 12% a 29% dos pacientes. Diarréia (40,6%). Dispnéia. Dor abdominal (7,3%). Dor generalizada ou localizada em 16,5% dos pacientes. Estomatite e esofagite em 41,8% dos pacientes. *Flutter* atrial. Hepatotoxicidade: aumento da bilirrubina, fosfatase alcalina, TGO, TGP. necrose hepática, encefalopatia hepática. Hipersensibilidade leve a moderada. Hipotensão (3,8%). Mialgia (12% a 35%). Mucosite (42%, severa em 5%). Náuseas (40,5%). Neuropatia periférica (13%). Neutropenia grau 4 em 80% a 94%. Para atenuar os fenômenos de hipersensibilidade aconselha-se um tratamento prévio com corticosteróides, ranitidina, difenidramina. *Rash* cutâneo (10%). Reações cutâneas reversíveis (56,6%). Retenção hídrica em 64,1% dos pacientes (edemas periféricos, derrame pericárdico e pleural severo, edema periférico, ascite). Sensação de queimação (7%). Trombocitopenia em 7,8% dos pacientes. Vômito (24,5%).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Pode interagir quimicamente com o cetoconazol. Na associação docetaxel/doxorrubicina, o *clearance* do docetaxel é aumentado. O álcool aumenta o risco de neurotoxicidade induzida pelo docetaxel.

PRÉ-MEDICAÇÃO: Com 8 mg de dexametasona por via oral, de 12 em 12 horas, durante quatro a cinco dias, começando-se um dia antes do início da administração para reduzir a incidência e a severidade da retenção hídrica, assim como a severidade das reações de hipersensibilidade. Dexametasona 20 mg VO ou EV, 12 e seis horas antes da quimioterapia. Difenidramina 50 mg EV e Cimetidina 300 mg EV, 30 minutos antes da quimioterapia.

POSOLOGIA: *Câncer de mama:* 60 a 100 mg/m^2 infusão de uma a 24 horas, a cada três semanas (dois ciclos). (J Gim Oncol 14: 58 - 65, 1996). Ou, 75 mg/m^2 (docetaxel), 50mg/m^2 (doxorrubicina) e 500 mg/m^2 (ciclofosfamida), a cada três semanas (seis ciclos), com suporte de G-CSF, 300 mcg, SC, do D2 ao 014 e ciprofloxacina, 500 mg, VO, 12/12 do D5 ao D14. OBS.: Se paciente apresentar reações cutâneas ou cumulativas ou neuropatias periféricas deve-se reduzir a dose para 75 mg/m^2 ou até mesmo para 55 mg/m^2. *Câncer de mama inoperável, HER-2 negativo:* docetaxel, 60 mg/m^2 EV no Dl e vinorelbina, 45 mg/m^2 EV no Dl, a cada duas semanas, com G-CSF (ideal para pacientes com contra-indicação a antracíclicos). De dois a quatro ciclos, depois será feita uma nova avaliação. *Câncer gástrico:* 100 mg/m^2 EV no 1º dia repetindo o ciclo a cada 21 dias. *Câncer de cabeça e pescoço:* 100 mg/m^2 EV por 1 hora no 10 dia repetindo o ciclo a cada 21 dias. *Câncer cervical metastático:* 75 mg/m^2 de docetaxel, EV, seguido de cisplatina 75 mg/m^2, EV (infusão de quatro horas), com intervalo de três semanas. Máximo de seis ciclos (Proc ASCO 22: 1934, 2003). *Câncer de ovário:* 100 mg/m^2 EV no 1º dia. Repetir o ciclo a cada três semanas (Eur J Cancer 33: 2167, 1997). *OBS.:* Não é necessário redução da dose em pacientes com disfunção renal. Omitir a dose no caso de paciente com bilirrubina > 1,5 mg/dl, TGO > 60 mg/dl ou fosfatase alcalina > 2,5 x limite superior normal.

EXCREÇÃO: Biliar (principal via). Fezes (75% da dose em sete dias). Urina (menos de 6% da dose administrada) em 24 horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações e atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina.

DOLASETRON, Mesilato de

Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Ampola na dosagem de 100 mg.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente e protegido da luz.

DILUIÇÃO: Diluir em Cloreto de sódio 0,9% ou Glicose 5% em infusão de 15 minutos.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Temperatura ambiente (30ºC): 24 horas. 5ºC: 48 horas.

DESCRIÇÃO: O mesilato de dolasetron e seu principal metabólito, o hidrodolasetron, são antagonistas seletivos dos receptores 5-HT_3. Estes receptores estão localizados em altas concentrações nas terminações nervosas periféricas do nervo vago e, centralmente, na zona quimiorreceptora deflagadora da área postrema.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 69% a 77%.

INDICAÇÕES: Controle de náuseas e vômitos em pacientes que recebem tratamento quimioterápico inicial ou repetido para câncer. Tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios. Prevenção de náuseas e vômitos em pacientes submetidas a cirurgias ginecológicas intra-abdominais.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez (pode aplicar, se necessário). Lactação. Crianças menores de 2 anos (sem estudo).

REAÇÕES ADVERSAS: Arritmias cardíacas. Aumento transitório de TGO e TGP. Cefaléia. Dor ou sensação de queimação no local da administração. Hipotensão. Prurido e urticária. Vertigem.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Cimetidina:* aumento em 15% da concentração do metabólito ativo do dolasetron. *Rifampicina:* diminuição em 17% do metabólito ativo do dolasetron.

INCOMPATIBILIDADE: Administrado na mesma linha intravenosa houve incompatibilidade com os seguintes medicamentos: Aciclovir sódico. Aminofilina. Anfotericina B. Bicarbonato de sódio. Carmustina. Fluorouracil. Fosfato de clindamicina. Fosfato dissódico de dexametasona. Heparina sódica.

POSOLOGIA: *Adulto:* Dose única de 100 mg, 30 minutos antes da quimioterapia. *Crianças:* Dois a 16 anos: 1,8 mg/Kg, como dose única, 30 minutos antes da quimioterapia. A eficácia de dolasetron pode ser aumentada concomitante administração de corticosteróides.

EXCREÇÃO: Renal.

DOXORRUBICINA, Cloridrato de

Sigla: ADRIA; ADR; Dox.
Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada de cor vermelha na dosagem de 10 mg e 50 mg. Tem laboratório que já vem diluído (10 mg/5 ml e 50 mg/25 ml).

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente, ao abrigo da luz e umidade.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: EV em *bolus* (três a cinco minutos) ou infusão contínua (lenta). Intra-arterial (IA). Intravesical.

RECONSTITUIÇÃO: 10 mg: 5 ml de água para injeção. **50 mg:** 25 ml de água para injeção. Dependendo do laboratório já vem em solução (10 mg/5ml e 50 mg/25ml).

CONCENTRAÇÃO MÍNIMA: 2 mg/ml.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Temperatura ambiente: 24 horas. 2-8ºC: 48 horas. Proteger da luz.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL.

ESTRUTURA QUÍMICA:

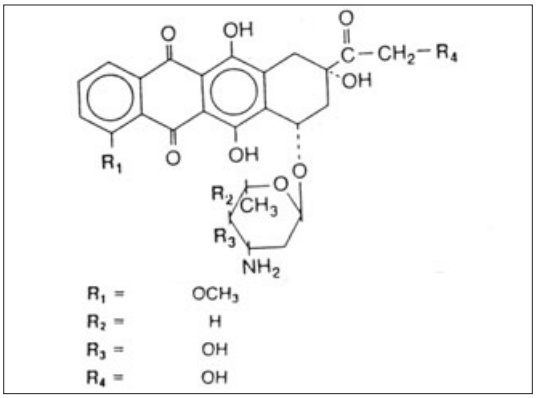


Fig. 11.21 — *Estrutura química do cloridrato de doxorrubicina.*

DESCRIÇÃO: É um glicosídeo tipo antraciclina obtido de *Streptomyces peucetius*, espe-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

cífico da fase S do ciclo de divisão celular. Sua atividade antineoplásica pode implicar união ao DNA ao intercalar-se entre os pares de base e inibição da síntese de DNA e RNA por desordem do modelo e interferência estérica. A doxorrubicina é um antibiótico citotóxico do grupo das antraciclinas, isolado a partir de culturas de *Streptomyces peucetius*, variedade *caesius*, tendo ação antineoplásica. Consiste em um núcleo naftacenoquinona, unido por uma ligação glicosídica no átomo 7 do anel a um aminoaçúcar, a daunosamina. Presume-se que a doxorrubicina liga-se aos ácidos nucléicos por intercalação específica no núcleo planar da antraciclina com a dupla hélice do DNA. A metade antracíclica é lipofílica, porém a parte saturada do anel, contém grupos hidroxila abundantes e adjacentes ao aminoaçúcar, produzindo um centro hidrofílico. A molécula é anfótera, contendo funções ácidas nos grupos fenólicos do anel e uma função básica no grupo amino do açúcar. Liga-se ao DNA e inibe a síntese de ácido nucléico. Carcinogênica. *Não* atravessa a barreira hematoencefálica. Pobremente absorvida por via oral. Biotransformação rápida (uma hora) no fígado, produzindo vários metabólitos.

VESICANTE.

IRRITANTE.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 75%.

INDICAÇÕES: Carcinoma avançado do endométrio. Carcinoma broncogênico (pulmão). Carcinoma da tireóide. Carcinoma das células de transição da bexiga. Carcinoma de mama. Carcinoma de ovário. Carcinoma gástrico. Leucemia linfoblástica aguda. Leucemia mieloblástica aguda. Lifomas do tipo Hodgkin e não-Hodgkin. Mieloma múltiplo. Neuroblastoma. Sarcomas dos tecidos moles e dos ossos. Terapia de segunda linha em carcinomas da cabeça e do pescoço. Tumor de Wilms. Timoma. Mesotelioma maligno.

CONTRA-INDICAÇÕES: Gravidez. Lactação. Varicela existente ou recente, herpes-zoster. A relação risco-benefício deve ser avaliada na presença de depressão da medula óssea. Antecedentes de gota, cardiopatias, disfunção hepática ou em pacientes que tenham recebido tratamento prévio com fármacos citotóxicos ou radioterapia.

REAÇÕES ADVERSAS: A colite necrotizante (inflamação renal, fezes sanguinolentas, infecções graves) tem sido associadas ao protocolo de doxorrubicina e citarabina. Alopecia (alopecia completa com doses acima de 60 mg/m²). Anorexia. Artralgias. Calafrios. Cardiotoxicidade: alterações do eletrocardiograma (achatamento ou inversão da onda T, depressão de S-T, redução na voltagem, arritmias). Conjuntivite. Diarréia. Dispnéia. Dor de garganta. Eritema. Estomatites. Extravasamento ocasiona grave lesão tecidual e necrose. Febre. Hemorragias ou hematomas não habituais. Hiperpigmentação do leito ungueal e das dobras cutâneas. Hiperuricemia. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Lacrimejamento. Muitas reações são inevitáveis e representam a ação farmacológica do medicamento (leucopenia, trombocitopenia). Náuseas e vômitos (50%). Taquicardia. Tromboflebite no local da injeção. Ulceração e necrose do cólon. Urina avermelhada (até 48 horas após administração). Urticária.

PRECAUÇÕES: É aconselhável a redução da dose em pacientes com disfunção hepática (se bilirrubina entre 1,2-3,0 mg deve-se administrar 50% da dose; se bilirrubina maior que 3 mg administrar 25% da dose). Deve ser evitado o extravasamento durante a administração endovenosa pelo risco de ulceração grave e necrose. Não deve ser administrado por via intramuscular ou subcutânea, pois produz necrose local dos tecidos. A aparição de nefropatia por ácido úrico em pacientes com leucemia ou linfoma pode ser evitada mediante hidratação oral adequada. Pode produzir supressão gonadal, que origina amenorréia ou azoospermia, relacionada com a dose e duração do tratamento. A cardiotoxicidade pode ser mais freqüente em crianças com menos de dois anos. O efeito depressor sobre a medula óssea aumenta a incidência de infecções microbianas, atraso na cicatrização e hemorragia gengival.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Alopurinol, colchicina, probenecida ou sulfimpirazona. *Ciclofosfamida, Dactinomicina, Mitomicina-C ou radioterapia da área mediastinal:* aumento da cardiotoxicidade. No caso da ciclofosfamida pode potencializar o aparecimento da cistite hemorrágica induzida pela ciclofosfamida. *Daunorrubicina:* aumento da cardiotoxicidade se o paciente já recebeu dose de

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

daunorrubicina. *Estreptozocina:* pode prolongar a meia-vida da doxorrubicina. *Medicamentos hepatotóxicos:* aumentar o risco de toxicidade. *Medicamentos que produzem discrasia sangüínea:* aumento dos efeitos leucopênicos e/ou trombocitopênicos. *Outros depressores da medula óssea ou radioterapia:* depressão da medula óssea aditiva.

INCOMPATIBILIDADE: Não deve ser administrada junto com: Alumínio. Aminofilina. Cefalotina. Dexametasona. Fluorouracil. Heparina. Succinato de sódico de hidrocortisona, uma vez que poderão causar precipitados.

POSOLOGIA: São empregados diversos protocolos e pautas de dose de doxorrubicina separada ou associada com outras drogas antineoplásicas. *Câncer de mama:* 60 mg/m^2 de doxorrubicina, EV, no Dl seguido de 600 mg/m^2 de ciclofosfamida, EV, no Dl repetindo o ciclo a cada 21 dias num total de quatro ciclos no regime AC. Ou, 50 mg/m^2 no 1º dia repetindo o ciclo a cada 21 dias no regime AI. Ou, 30 mg/m^2 de doxorrubicina, EV, no Dl e D8, 100 mg/m^2 de ciclofosfamida, VO, do Dl ao D14 e 600 mg/m^2 de fluorouracil no Dl e no D8. Repetir o ciclo a cada 28 dias, num total de seis ciclos (regime CAF). Ou, 20 mg/m^2 EV semanalmente. *Carcinoma da tireóide:* 60 mg/m^2 no 1º dia repetindo o ciclo a cada 21 dias no regime Doxorrubicina + Cisplatina. *Carcinoma gástrico:* 20 mg/m^2 no 1º-7º dia repetindo o ciclo a cada 21-28 dias no regime EAP. Ou, 30 mg/m^2 no 1º e 29º dia repetindo o ciclo a cada 8 semanas no regime FAM (Fluorouracil + Doxorrubicina + Mitomicina-C). *Sarcomas de tecidos moles:* 75 mg/m^2 no 1º dia repetindo o ciclo a cada 21 dias. *Carcinoma hepatocelular:* 20-30 mg/m^2 EV semanalmente. *Mesotelioma maligno:* 60 mg/m^2 no 1º dia repetindo o ciclo a cada 21-28dias no regime Cisplatina (60 mg/m^2 EV no 1º dia) + Doxorrubicina. Ou, 50 mg/m^2 no 1º dia repetindo o ciclo a cada 21 dias no regime CAP (Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Cisplatina). *Timoma:* 50 mg/m^2 no 1º dia repetindo o ciclo a cada 21 dias no regime CAP (Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Cisplatina). *Intra-arterial:* 25 mg/m^2/dia, por três dias. *lnstilaçâo vesícal:* 50 mg, em intervalos de uma semana a um mês. *OBS.:* Não é necessário redução da dose no caso de disfunção renal. No caso de disfunção hepática reduzir a dose em 50% quando bilirrubina entre 1,5-3,0 mg/dl, reduzir a dose em 75% se bilirrubina 3,1-5,0 mg/dl e omitir se bilirrubina maior que 5,0 mg/dl.

DOSE MÁXIMA CUMULATIVA: 450 mg/m² a 550 mg/m².

SUPERDOSAGEM: Superdosagem aguda aumenta os efeitos tóxicos de mucosite, leucopenia e trombocitopenia. Superdosagem crônica, com doses cumulativas excedendo 550 mg/m² aumentam o risco de cardiomiopatia e de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC). Tratamento na superdosagem aguda: Hospitalização, antibióticos, transfusão de plaquetas e granulócitos e tratamento sintomático da mucosite. Tratamento na superdosagem crônica: Controle rigoroso da insuficiência cardíaca congestiva com digitálicos e diuréticos.

EXCREÇÃO: Excretada na bile (50% na forma íntegra e 23% como doxorrubicinol). Menos de 10% são eliminados pela urina.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. LDH (antes e a intervalos periódicos). Ácido úrico (antes e a intervalos periódicos). Glicose. Ecocardiograma. Eletrocardiograma. Realizar antes de administrar doxorrubicina e mensalmente. Angiografia por radioisótopos para determinação da fração de ejeção cardíaca eventualmente). RX de tórax PA.

EPIRRUBICINA

Sigla: EPI.
Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância já diluída de cor vermelha na dosagem de 10 mg e 50 mg.

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC, ao abrigo da luz solar e da luz direta.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em *bolus* (três a cinco minutos) ou sob infusão contínua (30 minutos). Intraperitoneal. Intrapleural. Intravesical.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Em infusão contínua superior a meia hora *não* se deve usar scalp ou jelco e sim um acesso venoso central (cateter)**.** Usar Cloreto de sódio 0,9% ou Glicose 5%.
Não é necessário proteger da luz ambiente.

ESTRUTURA QUÍMICA:

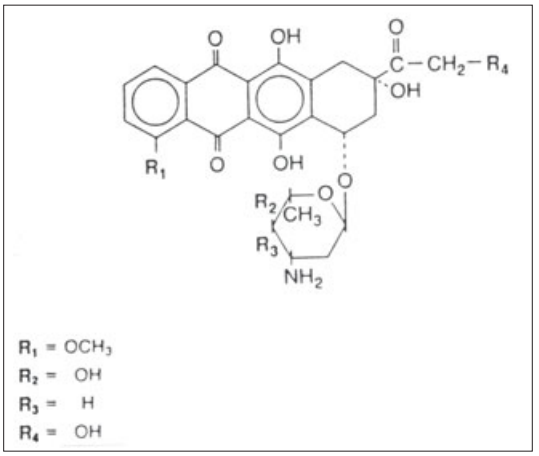


Fig. 11.22 — *Estrutura química da epirrubicina.*

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 80%

DESCRIÇÃO: É um antibiótico antracíclico com atividade antineoplásica muito similar à doxorrubicina. A epirrubicina distribui-se rapidamente por todo o organismo, após ser administrada por via endovenosa. Biotransformação hepática, dando o epirrubicinol (13-hidroxirrubicina), que tem atividade antineoplásica. *Não* atravessa a barreira hematoencefálica.

MEIA-VIDA: É de aproximadamente 40 horas.

VESICANTE.

IRRITANTE.

MONITORIZAÇÃO CARDÍACA: Eletrocardiograma (ECG) antes e depois de cada ciclo. Insuficiência cardíaca congestiva e/ou cardiomiopatia podem ocorrer algumas semanas após a interrupção da terapia com epirrubicina. A epirrubicina é *menos* cardiotóxica que a doxorrubicina.

INDICAÇÕES: Carcinoma da mama. Carcinoma gástrico. Carcinomas superficiais de bexiga (instilação endovesical). Leucemias. Linfomas malignos.

CONTRA-INDICAÇÕES: Mielodepressão marcada induzida por terapia medicamentosa ou radioterapia anteriores. Gravidez. Lactação. História atual ou anterior de doença cardíaca. Pacientes já tratados com doses cumulativas máximas de doxorrubicina ou daunorrubicina.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia intensa (60% a 90%). Calafrios. Cardiotoxicidade: alterações eletrocardiográficas (2% a 47% dos pacientes). Cefaléia. Cistite química, às vezes hemorrágica, na administração intravesical. Contato acidental com a pele os olhos: lavagens abundantes com água e sabão. A conjuntiva deverá ser lavada com cloreto de sódio. Cor vermelha na urina (24 a 48 horas após administração). Depressão da medula óssea. Derramamento ou vazamento deverá ser tratado com solução de hipoclorito de sódio diluído (1%) por imersão e, então, água. Diarréia. Evidências objetiva de que a toxicidade cardíaca pode ocorrer quando a dose cumulativa excede 700 mg/m². Extravasamento ocasiona grave lesão tecidual e necrose. Fadiga. Febre. Hiperpigmentação do leito ungueal e das dobras cutâneas. Injeções em veias pequenas ou injeções repetidas na mesma veia podem provocar esclerose venosa. Leucopenia transitória (nadir de oito a 14 dias após administração) voltando aos valores normais dentro de 21 dias. Mucosite (pode aparecer cinco a 10 dias após o início do tratamento). Náuseas e vômitos (50% dos pacientes). Pode ocorrer anafilaxia. Prurido. Trombocitopenia e anemia. Tromboflebite no local. Urticária.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Radioterapia: aumento da toxicidade. Fluorouracil e ciclofosfamida: maior risco de mielossupressão.

INCOMPATIBILIDADE: Fluorouracil. Heparina: pode formar um precipitado. Soluções de pH alcalino.

POSOLOGIA: *Isolado:* 75-90 mg/m² EV no 1º dia repetindo o ciclo a cada 21. Ou, 12-25 mg/m² EV semanalmente (usada para reduzir o risco de cardiotoxicidade). *Associação: Câncer de mama:* 50 mg/m² EV no 1º dia repetindo o ciclo a cada 21 dias num total de seis ciclos no regime FEC. Ou, 60 mg/m² EV no 1º e 8º dia repetindo o ciclo a cada 28 dias seguindo o regime CEF. Ou, 100 mg/m² EV no 1º dia repetindo o ciclo a cada 21 dias seguindo o regime FEC-100. *Câncer gástri-*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

co: 50 mg/m² EV no 1º dia repetindo o ciclo a cada 21 dias seguindo o regime ECF (Epirrubicina + Cisplatina + Fluorouracil). *Instilação vesical:* 30 a 80 mg/semana, durante oito semanas, ou 50 mg/semana, durante quatro semanas, seguidos de aplicações mensais por 11 meses. *Observação*:

Tabela 11.4
Redução da Dose em Pacientes com Função Hepática Comprometida

Bilirrubina Sérica	*TGO*	*Redução da Dose*
1,2-3,0 mg/dl	2 a 4 vezes valor superior	50%
3,1-5,0 mg/dl	> 4 vezes valor superior	75%

Reduzir a dose se a creatinina sérica for maior que 5 mg/dl.

MÁXIMA DOSE CUMULATIVA: 900 a 1.000mg/m².

EXCREÇÃO: Via hepatobiliar.

EXAMES SOLICITADOS ANTES E DURANTE OS CICLOS: Hemograma completo e plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. ECG mensal (alterações como achatamento ou inversão da onda T, depressão do segmento S-T, ou o aparecimento de arritmias são geralmente transitórios e reversíveis). Ecocardiografia (avaliar a FEVE). Angiografia por radioisótopos para determinação da fração de ejeção cardíaca. EAS + PHQ (no caso de instilação vesical).

ERITROPOETINA HUMANA RECOMBINANTE

Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Seringa preenchida com solução incolor nas dosagens de 500U (0,25 ml), 1.000 U (0,5 ml), 2.000 U (0,5 ml), 3.000 U (0,3 ml), 4.000 U (0,4 ml) e 10.000 U (1 ml). Frasco-ampola contendo 1 ml de solução incolor nas dosagens de 2.000 U, 4.000 U e 10.000 U.

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC, ao abrigo da luz. *Não congelar*.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em infusão de um a cinco minutos. Subcutânea (SC).

RECONSTITUIÇÃO: Diluente próprio.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: 2-8ºC: até 24 horas.

USO SUBCUTÂNEO: Após assepsia local, injetar a quantidade por via subcutânea (região abdominal).
A epoetina corrige a insuficiência renal crônica causada pela produção diminuída da eritropoetina pelo rim.

MEIA-VIDA: Quatro a sete horas.

INDICAÇÕES: *Antianêmico:* Insuficiência renal crônica sob diálise. Câncer e terapêutica quimioterápica (mielossupressora ou nefrotóxica). Portador de HIV submetido a tratamento com zidovudina.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade à r-HuEPO ou a qualquer componente da fórmula (exemplo: albumina humana). Gravidez. Lactação. Hipertensão arterial grave não controlada ou de difícil controle. Crianças menores de 2 anos.

REAÇÕES ADVERSAS: Calafrios após injeção. Cefaléia. Convulsões do tipo grande mal podem ocorrer. Crise hipertensiva com sintomas similares à encefalopatia (cefaléia, confusão, distúrbios sensoriais ou motores, dificuldades ao falar ou ao andar, assim como convulsões tonicoclônicas) podem ocorrer em pacientes normais ou com pressão arterial baixa. Dor óssea leve a moderada que pode ser controlada com acetaminofeno. Estímulo do sistema nervoso central (SNC). Febre. Hipercalcemias. Hipertensão arterial. Mialgias. Raramente hiperpotassemia transitória e hiperfosfatemia. Reações cutâneas. *Sangue:* diminuição da concentração sérica de ferritina quando é produzido um aumento do hematócrito. Portanto, é aconselhável um suplemento de ferro oral com 200 a 300 mg/dia aos pacientes com níveis de ferritina abaixo de 100 mg/ml ou saturação de transferrina menor que 20%. Sintomas gripais. Sistema cardiovas-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

cular: a reação adversa mais freqüente é o agravamento da hipertensão preexistente (dose-dependente). Trombose do local de acesso ao vaso.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A ação de eritropoetina humana recombinante poderá ser potencializada pela administração terapêutica simultânea de um agente hematínico quando houver um estado deficitário de precursores da hemoglobina. Heparina produz aumento do volume dos eritrócitos podendo haver coagulação no dialisador. Uso concomitante de anti-hipertensivos pode aumentar pressão arterial. A eficácia da eritropoietina é reduzida na presença de antiácidos que contêm alumínio.

POSOLOGIA: 100 a 200 U/kg, EV ou SC, três vezes por semana. O uso de eritropoetina humana recombinante deve ser descontinuado temporariamente quando o hematócrito (Htc) atinge ou excede o nível máximo recomendável (36%). Quando o hematócrito retorna ao nível ideal, recomenda-se dose de manutenção de 25 U/kg em intervalos de quatro semanas ou mais.

EXCREÇÃO: Urina.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas (uma ou duas vezes na semana até que atinja hemoglobina entre 10 a 12 g/dl). Cálcio. Uréia e creatinina. Ferritina sérica (mínimo de 100 ng/ml). Controle da pressão arterial.

ESTRAMUSTINA

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco com 100 cápsulas de cor clara na dosagem de 140 mg.

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC. Temperatura ambiente (até 25ºC): até 30 dias.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

DESCRIÇÃO: Fase M da mitose. Além de ser destinada a células-alvo de câncer que expressam receptores estrogênicos, também é ativa contra células tumorais negativas para receptores estrogênicos. Inibe a estrutura e a função de microtúbulo e o processo de reunião de microtúbulos, ligando-se às proteínas associadas aos microtúbulos (MAPs). Metabolizada no fígado.

INDICAÇÕES: Câncer de próstata metastático refratário a hormônio.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Pacientes com tromboflebite ativa ou distúrbios tromboembólicos. Pacientes com úlcera péptica, doença hepática grave ou doença cardíaca.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (rara). Anorexia. Aumento de LDH e TGO. Azoospermia. Calafrios. Cardiovasculares (raros): edema, isquemia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e tromboembolismo. Desconforto gastrointestinal. Diarréia (15% - 25%). Diminuição da libido. Febre. Ginecomastia (50%). Impotência. Insônia. Letargia. Mielossupressão (rara): leucopenia. Náusea e vômito. Ocorre nas primeiras duas horas de ingestão, geralmente suaves. Pode ocorrer vômito intratável após terapia prolongada (seis a oito semanas). *Rash* cutâneo.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Com vimblastina:* produz citotoxicidade sinérgica em células humanas de câncer de próstata *in vitro*. *Leite, produtos lácteos e alimentos ricos em cálcio:* podem dificultar a absorção da droga.

POSOLOGIA: Tomar com água uma hora antes ou duas horas depois da refeição para reduzir o risco de indisposição gastrointestinal. *Agente único:* 14 mg/kg/dia por VO divididos em três a quatro doses (Urology 23: 54-63, 1984). *Combinação:* 600 mg/m²/dia por VO no 1º ao 42º dia, a cada oito semanas, como parte do regime estramustina/vimblastina (J Clin Oncol 11: 1754-1761, 1992). Ou, 15 mg/kg/dia por via oral divididos em quatro doses no 1º-21º dia seguido de 50 mg/m²/dia de etoposido por via oral, divididos em duas doses no 1º-21º dia. Repetir o ciclo a cada 28 dias (J Clin Oncol 12: 2005-2012, 1994). Ou, 600 mg/m² por VO diariamente, iniciando 24 horas antes do paclitaxel e 120 mg/m² de paclitaxel em infusão contínua no 1º-4º dia. Repetir o ciclo a cada 21 dias (Semin Oncol 22 (Suppl 12): 41-45, 1995).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

SUPERDOSAGEM: Lavagem gástrica e monitoramento dos parâmetros hematológicos e hepáticos durante seis semanas.

EXCREÇÃO: Urina (15%-20%).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas. LDH. TGO.

ESTREPTOZOCINA

SIGLA: STZ.
Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada de cor amarelo-claro na dosagem de 1 grama de estreptozocina e 220 mg de ácido cítrico.

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC, ao abrigo da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em *bolus* (cinco minutos). Endovenosa sob infusão contínua (30 a 60 minutos ou em 24 horas). Intra-arterial (IA).

IRRITANTE.

RECONSTITUIÇÃO: 9,5 ml de cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% ou água destilada. Obter uma solução 100 mg/ml.

DILUIÇÃO: Cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Temperatura ambiente (25ºC): até 48 horas. 2-8ºC: até 96 horas.

DESCRIÇÃO: Agente alquilante. Grupo das nitrosuréias, inibidor da síntese de DNA. É droga ciclo-celular não-específica. Teratogênico. Carcinogênico.

INDICAÇÕES: Carcinoma metastático das ilhotas pancreáticas (apudomas). Tumores carcinóides. Câncer de pâncreas. Hepatoma. Carcinoma de células escamosas da cavidade oral.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação.

REAÇÕES ADVERSAS: Anorexia. Cólica abdominal. Diarréia. Disfunção renal é comum (40% a 60%) caracterizada por hipofosfatemia, proteinúria, glicosúria, acidose tubular renal, acetonúria, necrose tubular aguda, hipercloremia, diminuição do *clearance* de creatinina urinário. Escurecimento temporário das unhas. Hepatotoxicidade (25%). Hiperglicemia. Hipoglicemia (20%). Mielodepressão: leucopenia, trombocitopenia e anemia (20% leve). Náuseas e vômitos (90%, dose-dependente). Neurotoxicidade.

INCOMPATIBILIDADE: Alopurinol. Cefepima. Piperacilina.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Glicocorticosteróides:* pode ocorrer hiperglicemia severa. *Fenitoína:* pode antagonizar os efeitos da estreptozocina. *Doxorrubicina:* prolonga a meia-vida de eliminação da doxorrubicina, potencializando sua toxicidade. Diminuir a dose da doxorrubicina. *Carmustina:* potencializa a mielotoxicidade.

POSOLOGIA: Ingerir 2 a 4 litros de líquidos por dia no dia da administração e nos dois dias seguintes. *Endovenosa:* 500 mg/m²/dia, durante cinco dias, a cada quatro a seis semanas; ou, 1.000 a 1.500 mg/m², semanal, por quatro a seis semanas (não exceder 1.500 mg/m²), seguido de quatro semanas de observação. *Intra-arterial:* 1 a 4 g/m², em intervalos de uma a seis semanas, por um a quatro ciclos. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática. Reduzir a dose em 25% quando o *clearance* de creatinina estiver entre 10 e 50 ml/min e em 50% nos casos em que o clearance de creatinina estiver < 10 ml/min.

EXCREÇÃO: Urina.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Uréia e creatinina. Fosfatase alcalina. Glicose. Fósforo. *Clearance* de creatinina urinário. EAS + PHQ.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

ETOPOSIDA

Sigla: VP-16; VP - 16-213.
Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: *Injetável:* Frasco-ampola na dosagem de 100 mg. *Oral:* Frasco de cor âmbar com cápsulas gelatinosas na dosagem de 50 mg e 100 mg.

ARMAZENAMENTO: *Frasco-ampola:* Temperatura ambiente (15-30°C) e ao abrigo da luz. *Cápsulas:* 2-8ºC.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua de 45-60 minutos. Via oral (VO).

DILUIÇÃO: Devem ser diluídos em 250 ml *no mínimo* em cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. Concentração de 0,2 a 0,4 mg/ml. Concentrações superiores a 0,4 mg/ml podem resultar em precipitação do produto.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Temperatura ambiente (25ºC): 24 horas (0,2 mg/ml) ou 96 horas (0,4 mg/ml). *Não refrigerar*.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL.

ESTRUTURA QUÍMICA:

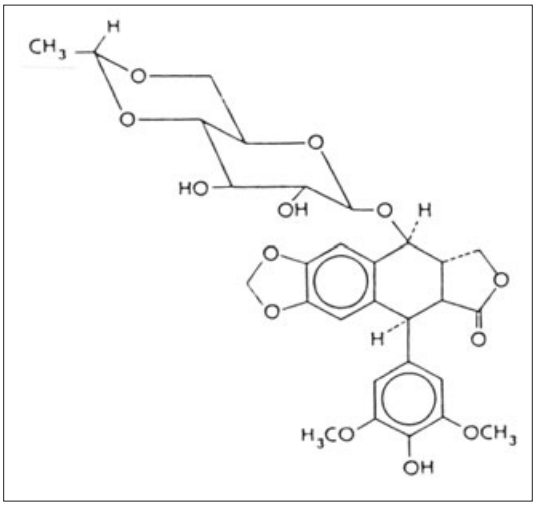


Fig. 11.23 — *Estrutura química da etoposida.*

DESCRIÇÃO: A etoposida, também conhecida como VP-16, é uma podofilina semi-sintética derivada da planta de mandrágora (*Podophyllum peltatum*). É desconhecido o mecanismo exato do efeito antineoplásico do etoposido. Ao que parece, atua na etapa prémitótica da divisão celular para inibir a síntese de DNA. É dependente do ciclo celular e específico de fase, com um efeito máximo sobre as fases S e G_2 da divisão celular. Sua distribuição é baixa e variável no líquido cefalorraquidiano. É metabolizada no fígado.

IRRITANTE.

pH: Entre 3 e 4.

Utilizar frasco de *vidro* (frasco a vácuo) caso a infusão prolongue por mais de 1 hora. Ocorre destruição das estruturas químicas do plástico ocasionando vazamento no frasco do soro.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 97%.

MEIA-VIDA DE DISTRIBUIÇÃO: 1,5 horas.

INDICAÇÕES: Câncer gástrico. Coriocarcinoma gestacional. Doença de Hodgkin. Hepatoma. Leucemia não-linfocítica aguda. Linfomas malignos (não-Hodgkin). Neuroblastoma. Rabdomiossarcoma. Sarcoma de Ewing. Tumores anaplásicos de pulmão de células pequenas. Tumores cerebrais. Tumores testiculares. Tumores testiculares refratários.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Varicela existente ou recente, herpes-zóster. A relação risco-benefício deverá ser avaliada em presença de depressão da medula óssea, disfunção hepática, infecção e disfunção renal.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia reversível (20% a 66%). Anorexia (10% a 13%). Diarréia (1% a 13%). Erupções e febre. Estomatite (1% a 6%). Gosto metálico durante a infusão da droga. Hepatotoxicidade. Hipotensão se administrada rapidamente. Mielodepressão: leucopenia (60% a 91%) e leucopenia grave (7% a 17%), trombocitopenia (28%), trombocitopenia grave (41%) e anemia. Náuseas e vômitos (31% a 43%): mais importantes e mais comumente observados na administração oral. Neuropatia periférica (0,7%). Reações alérgicas do tipo anafiláticas (0,7% a 2%). Taquicardia. Toxicidade do sistema nervoso central (sonolência e fadiga).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Com a ciclosporina, existe risco de imunodepressão excessiva dos pseudolinfomas. Com ritonavir: aumenta a toxicidade. Com warfarina: aumento do tempo de protrombina. Fenilbutazona, salicilato de sódio e ácido acetilsalicílico deslocam a etoposida ligada às proteínas plasmáticas. Medicamentos que causam discrasias sangüíneas, podem aumentar seus efeitos leucopênicos e/ou trombocitopênicos. Outros mielodepressores ou radioterapia podem causar mielodepressão ativa. Sulfato de vincristina poderá aumentar a neuropatia.

INCOMPATIBILIDADE: Cefepima. Filgrastima. Idarrubicina. Nitrato de gálio.

POSOLOGIA: As cápsulas devem ser tomadas com estômago vazio. Administrado somente por infusão intravenosa lenta (45-60 minutos), *nâo* devendo ser administrado por infusão endovenosa rápida. *Adultos, ampolas: Carcinoma testicular:* 100 mg/m^2/dia EV nos dias 1 a 5, de um regime que se repete com intervalos de quatro semanas (regime PEB). Ou, 100 mg/m^2/dia EV nos dias 1 a 5, de um regime que se repete com intervalos de três semanas (regime BEP). Ou, 100 mg/m^2/dia EV nos dias 1 a 5, de um regime que se repete com intervalos de três semanas (regime EP). *Carcinoma de pulmão de células pequenas:* 120 mg/m^2 de etoposida, EV, nos Dl a D3 e 60 mg/m^2 de cisplatina, EV, no Dl. Repetir o ciclo a cada 21 dias com radioterapia hiperfracionada acelerada (1,5 Gy, duas vezes por dia, em 30 tratamentos por um periodo de três semanas). Ou, 80 mg/m^2 de etoposido, EV, nos Dl a D3 e irinotecano, 70 mg/m^2, EV, nos Dl, D8 e D15 a cada 28 dias, com G-CSF, SC, nos D4 a D21 (J Clin Oncol 16:3329, 1998). Ou, 50 mg/m^2/dia de etoposido, VO, por 21 dias a cada 28 dias (J GIm Oncol 8:1613, 1990). *Carcinoma de pulmão de não-pequenas células:* 120 mg/m^2 EV no 1º-3º dia, repetindo o ciclo a cada 21-28 dias seguindo o regime EP (Etoposida + Cisplatina). *Câncer gástrico:* 120 mg/m^2 EV no 4º-6º dia, repetindo o ciclo a cada 21-28 dias seguindo o regime EAP (Etoposido + Doxorrubicina + Gisplatina). *Cápsulas: Câncer de ovário:* 50 mg/m^2/dia por via oral no 1º-21º dia. Repetir o ciclo a cada 28 dias. *Câncer de pulmão de pequenas células:* 50 mg/m^2 por via oral duas vezes ao dia durante 21 dias.

Tabela 11.5
Reduzir a Dose em Caso de Alteração Renal

Clearance de Creatinina (ml/min.)	*Dose (%)*
> 50	Não reduzir
entre 10 e 50	25
< 10	50

Tabela 11.6
Reduzir a Dose em Caso de Alteração Hepática

Bilirrubina sérica (mg/dl)	*Dose (%)*
< 1,5	100
entre 1,5 e 3,0	50
entre 3,1 e 4,9	25
> 5,0	Não aplicar

Redução de dose entre 25% e 30% em pacientes com albumina sérica < 3,5g/dl.

SUPERDOSAGEM: Doses totais de 2,4 g/m² a 3,5 g/m² administradas endovenosamente por três dias resultaram em mucosite severa e mielotoxicidade. Acidose metabólica e casos de toxicidade hepática grave foram reportados em pacientes recebendo doses mais altas que as recomendadas.

EXCREÇÃO: Urina (44% a 60 %, dos quais 67% na forma inalterada). Fezes (16%). Bile (6%). Leite.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. *Clearance* de creatinina urinário.

EXEMESTANO

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Drágeas na dosagem de 25 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (30^{0}C).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via Oral (VO).

DESCRIÇÃO: O exemestano possui uma estrutura química semelhante à da androstenodiona, substrato da enzima aromatase, que é a enzima que participa na conversão de andrógenos a estrógenos em tecidos periféricos, sendo esta a principal fonte de estrógenos na mulher pós-menopausada. O exemestano, ao ligar-se à aromatase, provoca inibção irreversível da atividade enzimática. Assim, a diminuição de estrógenos mediante este mecanismo éum tratamento eficaz e seletivo do câncer de mama hormônio-dependente em mulheres pós-menopausadas. O exemestano não possui qualquer atividade androgênica que seria provavelmente devída ao 17-hidroderivado, nem afeta a biossíntese adrenal do cortisol ou da aldosterona: portanto, durante seu emprego não é necessária a terapia de reposição com glicocorticóides ou com mineralocorticóides. O exemestano não possui atividade progestogênica ou estrogênica. Alimentos aumentam absorção, aumentando em 40% os níveis plasmáticos.

ESTRUTURA QUÍMICA:
6-metilenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona, é um inativador irreversível da aromatase esteroidal.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 90%.

INDICAÇÕES: Câncer de mama avançado em mulheres com pós-menopausa natural ou induzida, cuja doença progrediu após terapia antiestrogênica. É também indicado para o tratamento hormonal de terceira linha do câncer de mama avançado com pós-menopausa natural ou induzida, cuja doença progrediu após tratamento com antiestrógenos e/ou inibidores não-esteroidais da aromatase ou progestágenos.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Mulheres pré-menopausadas.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Alterações hepáticas (aumento de TGO, de TGP, de bilirrubinas totais e frações e de fosfatase alcalina). Anorexia. Astenia. Cefaléia. Dor abdominal. Exantema. Fadiga. Insônia. Náuseas. Rubor. Sonolência. Vômitos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com o exemestano.

POSOLOGIA: Um comprimido de 25 mg, uma vez ao dia, após uma refeição, até a progressão do tumor. Sem ajuste de dose nos casos de insuficiência renal e hepática.

EXCREÇÃO: Fezes. Urina.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. LH. Estradiol. FSH.

FILGRASTIMA

Sigla: G-CSF.
Uso adulto e pediátrico**.**

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola de 1 ml de solução incolor com 30 milhões de unidades (MU) ou 300 mcg. Seringa preenchida com 0,5 ml de solução incolor com 30 milhões de unidades (MU) ou 300 mcg.

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC. *Não congelar*. Uma breve exposição a temperaturas elevadas (até 37ºC), por curto período de tempo (até sete dias) *não* afeta a estabilidade da filgrastima.
VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa diária em solução de Glicose a 5% durante 30 minutos ou 24 horas. Injeção subcutânea diária até 14 dias.

pH: 4,0.

DILUIÇÃO: Glicose 5%.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Preparadas antes de 24 horas de sua administração e armazenadas entre 2-8ºC. Atinge a concentração máxima em duas a oito horas após administração. Deve ser administrado com extrema cautela em qualquer condição maligna com características mielóides.

DESCRIÇÃO: Filgrastima é um fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF)

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

produzido por tecnologia DNA-recombinante. O G-CSF regula a produção de neutrófilos na medula óssea. o de síntese endógena é uma glicoproteína produzida por monócitos, fibroblastos e células endoteliais. Filgrastima é uma proteína de 175 aminoácidos produzida pela bactéria *Escherichia coli* dentro da qual foi inserido o gene do fator estimulante de granulócitos. A respeito de seu mecanismo de ação, une-se de forma específica de receptores de superfície das células hematopoéticas e estimula a proliferação, diferenciação e ativação funcional seletiva de várias células finais (inclui o aumento de capacidade fagocitária, do metabolismo da cadeia respiratória e incremento da expressão de algumas funções associadas com antígenos de superfície).

INDICAÇÕES: Está indicado para redução da neutropenia e incidência da neutropenia febril nos pacientes com neoplasias não mielóides com quimioterapia citotóxica estabelecida. Neutropenia está classificada em: Leve (1.000 a 2.000/mm³). Moderada (500 a 1.000/mm³). Grave (< 500/mm³).

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Neutropenia congênita severa (síndrome de Kostman) com citogenética anormal.

REAÇÕES ADVERSAS: Artralgia ou mialgia. Cefaléia leve a moderada. Dores ósseas. Exantema ou urticária. Febre. Leucocitose excessiva. Reação alérgica ou anafilática (rara). Rubor ou dor no local da injeção subcutânea. Vasculite.

INCOMPATIBILIDADE: Não deve ser diluído em soluções salinas.

POSOLOGIA: A primeira dose *não* deve ser administrada antes de 24 horas após a quimioterapia citotóxica. *Dose inicial:* 2,0 MU/kg/dia: SC. 3,0 MU/kg/dia: EV contínua. Neutrófilos > 1.000/mm³ por três dias consecutivos: reduzir para 0,5 MU/kg/dia. Neutrófilos > 1.000/mm³ por mais três dias consecutivos: reduzir para 0,1 MU/kg/dia. Neutrófilos > 1.000/mm³ por mais três dias consecutivos: descontinuar. Usar glicose 5% durante 30 minutos.

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: É de 3,5 horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo.

FLOXURIDINA

Sigla: FUDR.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada de cor branca na dosagem de 500 mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa (EV) sob infusão contínua. Intra-arterial (IA) com bomba, através de cateter totalmente implantado (Porth® aterial).

RECONSTITUIÇÃO: 5 ml de água destilada (100 mg/ml).

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: 2-8ºC: até duas semanas.

DILUIÇÃO: Cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. Dexametasona e heparina freqüentemente acompanham.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Temperatura ambiente (25ºC): até sete dias (0,5 mg/ml em bomba de infusão).

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL.

DESCRIÇÃO: Análogo da desoxinucleosídeo fluoropirimidina. É droga ciclo-celular com atividade na fase S. Bloqueia a síntese de timidina impedindo a síntese do DNA. Inibe também a síntese do RNA e proteínas. Atravessa a barreira hematoencefálica. Má absorção do trato gastrointestinal. Após infusão intra-arterial hepática mais de 90% da floxuridina é retida pelos hepatócitos, onde é convertida em fluorouracil. Carcinogênica. Teratogênica.

INDICAÇÕES: Câncer colorretal metastático para o fígado. Câncer trato biliar, vesícula biliar e pâncreas. Câncer de fígado (primário ou metastático).

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Gravidez. Lactação.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Alterações no eletrocardiograma (ECG). Anorexia. Blefarite. Colecistite química. Cólica abdominal. Conjuntivite aguda ou crônica. Diarréia. Eritrodisestesia palmoplantar: formigamento, entorpecimento, dor, eritema, secura, *rash*, inchaço, maior pigmentação e/ou prurido das

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

mãos e pés. Estenose do canal lacrimal. Estomatite (mais intensa quando a infusão é feita pela artéria carótida externa ou endovenosa). Febre. Hemorragia gastrointestinal (cateter). Hepatotoxicidade (colangite esclerosante e hepatite química) em 20% dos pacientes (doses acimas de 0,2 mg/kg/dia). Aumento de fosfatase alcalina, TGO, TGP e bilirrubina total e frações. Mielodepressão: leucopenia, trombocitopenia e anemia. Os níveis mais baixos ocorrem em sete a 10 dias com recuperação total por volta de 14-17 dias. Mucosite. Náusea e vômito: brandos. Toxicidade neurológica: sonolência, confusão, convulsões, ataxia cerebelar e encefalopatia (rara). Úlcera duodenal ou gástrica (10%).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Cisplatina:* efeitos citotóxicos aditivos *in vitro. Leucovorina:* aumenta os efeitos citotóxicos da floxuridina. *Radioterapia:* aumenta a toxicidade. *Timidina:* protege contra os efeitos tóxicos hospedeiros da floxuridina.

INCOMPATIBILIDADE: Alopurinol. Cefepima.

POSOLOGIA: Usar 150 mg de ranitidina via oral duas vezes ao dia para evitar o início de úlcera péptica durante a terapia. Pode-se também administrar 50 mg de ranitidina EV antes da infusão. 0,3 mg/kg/dia sob infusão da artéria hepática no 1º-14º dia acrescido de 20 mg de dexametasona, 15 mg/m²/dia de leucovorina. Alternado com duas semanas de salina (J Clin Oncol 12: 2288-2295, 1994). Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

EXCREÇÃO: Urina (30%).

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO TERMINAL: 20 horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas. Eletrocardiograma (ECG). TGO, TGP, bilirrubina total e frações e atividade de protrombina (AP)

FLUDARABINA, Fosfato de

Sigla: AMP; FAMP.
Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Cartucho com cinco frascos-ampolas contendo substância liofilizada de cor branca na dosagem de 50 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua, em geral de 30 a 60 minutos.

RECONSTITUIÇÃO: Em 2 ml de água para injeção (25 mg/ml).

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Oito horas, abaixo de 30ºC.

pH: É de aproximadamente 7,2 a 8,2, em solução aquosa; o pH fica entre 4,5 e 8,0.

OSMOLARIDADE: A concentração de 25 mg/ml, é de 352 mOsm/kg.

ESTRUTURA QUÍMICA:
Também é conhecida como 2-flúor-ara-AMP ou 2-F-ara-AMP.

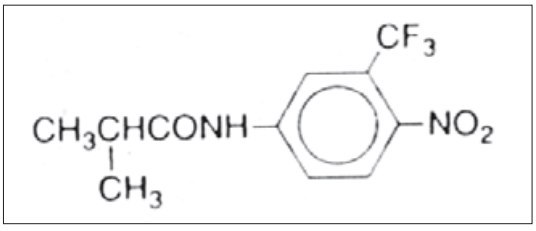


Fig. 11.24 — *Estrutura química do fosfato de fludarabina.*

DESCRIÇÃO: O monofosfato de fludarabina é um análogo nucleotídico da vidarabina. O grupo fosfato do fármaco é escondido rapidamente e transforma-se no metabólito 2-fluoro-ara-A, que no interior da célula é fosforilado pela desoxicitidincinase ao metabólito ativo trifosfatado: o 2-fluoro-ara-ATP. Essa molécula parece exercer sua ação por inibição da DNA alfa polimerase, da ribonuclease redutase e da DNA primase, enzimas indispensáveis à síntese do DNA, mesmo assim, outros aspectos são ainda pouco claros. Tempo de resposta terapêutica varia de sete a 21 semanas.

INDICAÇÕES: Tratamento da leucemia linfocítica crônica de células-B que não respondeu a tratamento com pelo menos um regime padrão contendo agente alquilante.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmu-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

la. Gravidez. Lactação. Crianças. Pacientes com distúrbio renal com depuração de creatinina *menor* que 30 ml/min. Uso concomitante de pentostatina.

REAÇÕES ADVERSAS: Acidose metabólica. Alopecia (rara). Alterações das enzimas hepáticas. Anemia (60%). Anorexia (7%). Calafrios. Cristalúria. Diarréia (15%). Edema. Erupções cutâneas. Estomatite. Exantemas. Fadiga (10% a 38%). Falha renal. Febre (20%-30%). Hematúria. Hiperfosfatemia. Hiperpotassemia. Hiperuricemia. Hipocalcemia. Infecção. Insuficiência renal. Leucopenia (graus 3 e 4 em 59%). Mucosite. Náuseas e vômitos (30%). Parestesias (4% a 12%). Síndrome de lise tumoral (1%-2%, rara). Tosse. Trombocitopenia (50% a 55%).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Bipiridamol e outros inibidores de captação de adenosina podem reduzir a eficácia terapêutica de fludarabina Pentostatina aumenta o risco de toxicidade pulmonar fatal. Evitar o uso de álcool, aspirina e antiinflamatórios não-esteróides.

INCOMPATIBILIDADE: Aciclovir. Anfotericina B. Clorpromazina. Daunorrubicina. Ganciclovir. Miconazol.

POSOLOGIA: 25 mg/m²/dia, durante cinco dias consecutivos, a cada 28 dias, por via endovenosa em 125 ml de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5% em 30 minutos. Redução de dose em pacientes com função renal alterada (Tabela 11.7).

Tabela 11.7
Redução da Dose em Pacientes com Função Renal Alterada

Clearance de Creatinina (ml/min.)	*Redução de Dose (%)*
Entre 30 e 70	50
< 30	Omitir

SUPERDOSAGEM: Cegueira, coma e morte tardias. Em caso de superdose, suspender o fármaco e estabelecer tratamento de suporte. Trombocitopenia e neutropenia graves.

EXCREÇÃO: Eliminado pela urina (60%) nas primeiras 24 horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina e ácido úrico. Uréia e creatinina. Cálcio, potássio e fósforo. EAS + PHQ. *Clearance* de creatinina urinário.

FLUOROURACIL

Sigla: 5-FU.
Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: *Injetável:* Frascos-ampola contendo solução incolor de 500 mg (10 ml) e 2,5 gramas (50 ml). Ampolas contendo substância incolor na dosagem de 250 mg (10 ml). *Tópico:* Creme com 5% de fluorouracil.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (15 a 25ºC) e proteger da luz. Desprezar as sobras. *Não* refrigerar.

pH: Aproximadamente 9,0.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em *bolus* ou sob infusão contínua (melhor). Intra-arterial (hepática). Intracavitária. Intraperitoneal. Intrapleural. Via tópica. Administrar sob infusão contínua (e não em *bolus*) para evitar os seguintes sintomas: disfemia, fala pastosa, ataxia, nistagmo e sonolência.

ESTRUTURA QUÍMICA:
5-flúor-2,4 (1H, 3H)-pirimidinodiona.

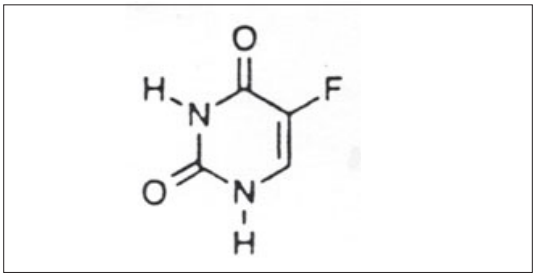


Fig. 11.25 — *Estrutura química do fluorouracil.*

DESCRIÇÃO: Antimetabólito que bloqueia a síntese da timidina. Considera-se que tenha ação específica na fase S do ciclo de divisão celular. A atividade é produzida como resultado de sua conversão a um metabólito ativo nos tecidos e inclui a inibição da síntese de DNA e RNA. Metabolizado principalmente no fígado para produtos inativos incluindo CO_2,

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

uréia e alfa-fluoro-beta-alanina. Metaboliza-se com rapidez (uma hora) nos tecidos e produz um metabólito ativo, o monofosfato de fluoxuridina. Antimetabólico. Agente citostático. Atravessa a barreira hematoencefálica. A dose total diária não deve exceder 1 grama.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 10%.

IRRITANTE.

INDICAÇÕES: Citostático para o tratamento paliativo de certas afecções neoplásicas: carcinoma de cólon, reto, mama, estômago, pâncreas, fígado (tumores primários), útero (especialmente cérvix), ovário e bexiga.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Contagem de leucócitos < 3.500/mm³. Depressão da medula óssea. Estomatite ou esofagite. Insuficiência hepática ou renal severas. Pacientes submetidos a grandes cirurgias. Plaquetas < 100.000/mm³. Quadro grave de infecções. Vômitos constantes.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia reversível (rara). Alterações nas unhas (escurecimento, enfraquecimento, quebra). Anemia. Anorexia. Ataxia cerebral. Cefaléia. Choque anafilático (raro). Confusão. Diarréia (altas doses de fluorouracil e leucovorina). Enterite. Epistaxe. Esofagite. Estomatite (cinco a oito dias). Euforia. Fadiga. Falta de ar. Febre. Fotossensibilidade. Hiperpigmentação cutânea. Íleo paralítico. Isquemia miocárdica. Leucopenia com neutropenia. Trombocitopenia. Morte súbita. Mucosite (cinco a oito dias após aplicação). Mudanças no eletrocardiograma (mudanças no segmento ST). Náuseas. Neurotoxicidade. Pancitopenia. Ressecamento da pele. Sangramento intestinal. Sonolência. Taquicardia. Tromboflebite. Visão turva. Vômitos (30% a 50% dos pacientes).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Potencialização da toxicidade foram relatados em associação com a administração concomitante de fluorouracil e outros agentes anticâncer (exemplos: interferon alfa-2a e alfa-2 b, ciclofosfamida, vincristina, metotrexato, cisplatina, doxorrubicina, levomisol ou leucovorina) e radioterapia. O alupurinol pode diminuir o grau de depressão medular produzido pelo fluorouracil. O pré-tratamento com a cimetidina antecedendo ao fluorouracil EV aumenta as concentrações de fluorouracil para 27%. Uma síndrome hemolítica-urêmica tem sido relatada após uso prolongado do fluorouracil em combinação com Mitomicina-C.

INCOMPATIBILIDADE: Carboplatina. Cisplatina. Citarabina. Diazepam. Doxorrubicina. Filgrastima. Metotrexato. Substâncias ácidas (aminoácidos, penicilina, polivitaminas, insulina, tetraciclina). Vimblastina. Vinorelbina.

POSOLOGIA: Usar 500-1.000 ml de cloreto de sódio 0,9%. *Adultos administração EV:* Infusão de 96 horas: 800-1.000 mg/m²/dia durante 96 horas. Infusão contínua lenta: 200 — 400 mg/m²/dia EV. *Prescrição limite para adultos:* até 800 mg/dia. *Forma tópica:* carcinomas superficiais de células basais: espalhar o creme sobre a pele duas vezes ao dia em quantidade suficiente para cobrir as lesões, durante um período de três a seis semanas como mínimo e até 12 semanas. Queratose actínica ou solar: aplicar o creme uma ou duas vezes ao dia em quantidade suficiente para cobrir as lesões. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção renal. Omitir se bilirrubina maior que 5 mg/dl.

EXCREÇÃO: Elimina-se em forma primária por via respiratória de 60% a 80%, como dióxido de carbono. E em forma secundária por via renal 15% inalterado, na primeira hora.

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: É de cinco a 20 minutos.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. Eletrocardiograma.

FLUTAMIDA

Uso em adultos do sexo masculino exclusivamente**.**

APRESENTAÇÃO: Comprimidos na dosagem de 250 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (até 30ºC).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

ESTRUTURA QUÍMICA:

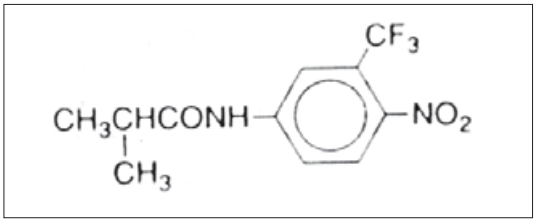


Fig. 11.26 — *Estrutura química da flutamida.*

Produz respostas clínicas em 54% a 90% dos clientes sem tratamento prévio.
Apresenta duas vantagens: não aumenta os riscos de problemas cardiovasculares e entre 50% e 70% dos clientes preservam a função sexual.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 94% a 96% para flutamida e 92% a 94% para o metabólito 2-hidroxiflutamida.

MEIA-VIDA DA 2-HIDROXIFLUTAMIDA: Seis horas com dose de 250 mg. Nove horas com dose de 500 mg.

INDICAÇÕES: Como monoterapia (com ou sem orquiectomia) ou em combinação com um agonista LHRH no tratamento do câncer avançado de próstata em pacientes não-tratados previamente ou naqueles que não responderam ou se tornaram refratários à manipulação hormonal. Como componente de esquema terapêutico usado no tratamento do câncer de próstata localizado em estádio B_2 a C_2 (T2b – T4). Redução do volume tumoral, para o aumento do controle do tumor e prolongamento do tempo livre da doença.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula.

REAÇÕES ADVERSAS: Alteração na coloração da urina. Aumento do apetite. Cansaço. Diarréia. Diminuição da libido (35%). Disfunção hepática passageira. Ginecomastia e/ou sensibilidade mamária aumentada, às vezes, acompanhada de galactorréia (mais comum). Hepatite. Icterícia colestática. Impotência (30%). Insônia. Náuseas. Ondas de calor (60%). Vômitos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Warfarina:* aumento do TAP.

POSOLOGIA: Um comprimido de 250 mg, três vezes ao dia, a cada oito horas (Cancer 72: 3870-3873, 1993). Deve iniciar-se oito semanas antes da radioterapia e continuar durante a mesma. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção renal. Não é necessário reduzir a dose se bilirrubina maior que 3 mg/dl.

EXCREÇÃO: Urina (50% de uma dose dentro de 72 horas). Fezes (4%).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina.

FORMESTANO

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola com substância liofilizada na dosagem de 250 mg.

ARMAZENAMENTO: Abaixo de 25ºC.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Intramuscular (IM) em região profunda, quadrante superior externo do glúteo.

RECONSTITUIÇÃO: 2 ml de solução de cloreto de sódio (acompanha o produto).

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Usar imediatamente.

DESCRIÇÃO: O formestano (4-hidroxiandrostenediona) é um derivado do hormônio esteróide fisiológico androstenediona. Altamente específico na inibição da atividade da enzima aromatase. Biotransformação hepática através de glucuronização.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 82% a 86%.

INDICAÇÕES: Câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa, natural ou artificialmente induzida.

CONTRA-REAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Mulheres na pré-menopausa. Gravidez. Lactação. Crianças.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (ocasional). Colpites (rara). Dor de garganta (rara). Erupção. Fogachos. Náusea, vômitos e constipação (raros). Prurido.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Anfotericina B:* efeitos adversos aditivos, aumento do risco de nefrotoxicidade, hipotensão e broncoespasmo. Caso não seja possível evitar administração conjunta, realizar monitoração estrita da pressão arterial e das funções renal e pulmonar.

POSOLOGIA: 250 mg/IM a cada duas semanas.

VIDA-MÉDIA TERMINAL: Seis dias.

EXCREÇÃO: Urina.

CUIDADOS NA APLICAÇÃO DE INJEÇÕES INTRAMUSCULARES: Fazer higienização rigorosa com álcool 70% no local onde será aplicada a injeção. Aplicar no quadrante superior externo da região glútea. A agulha deve ser posicionada perpendicularmente à pele e introduzida profundamente no músculo. É obrigatória a aspiração do êmbulo, após a introdução da agulha, para certificar-se de que não houve perfuração de vaso sangüíneo. Se for aspirado sangue, interromper imediatamente a aplicação e escolher outro local. Aplicar a injeção lentamente.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas.

FOSFESTROL TETRASSÓDICO

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Cada ampola de 5 ml contém 300 mg de fosfestrol tetrassódico correspondente a 250 mg de difosfato de dietilestilbestrol. Cada comprimido contém 120 mg de fosfestrol tetrassódico correspondente a 100 mg de difosfato de dietilestilbestrol.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (inferior a 25ºC), ao abrigo da luz e da umidade.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO). Endovenosa sob infusão contínua.

DILUIÇÃO: 250 a 500 ml de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Temperatura ambiente: cinco dias.

DESCRIÇÃO: O fosfestrol é transformado em dietilestilbestrol, citostaticamente ativo, através de desdobramento enzimático dos grupos de ácido fosfórico. O dietilestilbestrol é rapidamente inativado no soro e nos tecidos onde se liga às proteínas.

INDICAÇÃO: Carcinoma metastático da próstata.

CONTRA-INDICAÇÕES: Não são conhecidas.

ATENÇÃO ESPECIAL: Pacientes com insuficiência cardíaca, distúrbios circulatórios, retentores de líquidos e aos com distúrbios da função hepática.

REAÇÕES ADVERSAS: Ardor, prurido ou dor na região anogenital (desaparecem rapidamente). Para evitar esta reação pode-se usar um sedativo ou anti-histamínico com efeito sedativo ou diluir em glicose 5% ou levulose.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Este antineoplásico como solução injetável *não* deve ser misturado com soluções para infusão contendo sais de cálcio ou magnésio

POSOLOGIA: *Tratamento inicial: Injetável:* 600 mg/dia/EV lento de cinco a 10 dias. Depois 300 mg, durante 10 a 20 dias. Dependendo pode aumentar a dose para até 1.200 mg. Em pacientes com insuficiência do miocárdio, distúrbios renais ou hepáticos usar doses menores de 300 mg/dia/EV lento, durante 10 a 20 dias. *Comprimido:* Três a quatro comprimidos, antes das refeições, três vezes ao dia. *Tratamento de manutenção: Usar preferencialmente comprimidos:* Dois comprimidos, três vezes ao dia, durante dois a três meses. *Depois:* um comprimido, três vezes ao dia, durante dois a três meses. E finalmente: um a dois comprimidos/dia. *Injetável:* Uma a duas ampolas, três a quatro vezes por semana, durante um a dois meses. *Em seguida:* uma a duas ampolas, duas vezes por semana, durante dois a quatro meses. E finalmente: uma ampola, uma vez semana, durante vários meses.

EXAMES SOLICITADOS: PSA.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

FOTEMUSTINA

Sigla: DCB 3182.01.
Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada de cor branca na dosagem de 200 mg.

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua de 60 minutos. Intra-arterial (IA).

RECONSTITUIÇÃO: Já vem com diluente próprio (4ml).

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Usar imediatamente protegendo da luz.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL.

DESCRIÇÃO: Família das nitrosuréias, de efeito quelante e carbamilante. Atravessa a barreira hematoliquórica.

MEIA-VIDA: Cerca de 30 minutos.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 25% a 30%.

INDICAÇÕES: Melanoma maligno disseminado. Tumor cerebral primário.

CONTRA-INDICAÇÕES: Gravidez. Lactação. Granulócitos < 2.000/mm³. Plaquetas < 100.000/mm³.

REAÇÕES ADVERSAS: Alterações neurológicas transitórias e sem seqüelas (0,7%). Diarréia (2,6%). Dores abdominais (1,3%). Elevação transitória da uréia (0,8%). Febre (3,3%). Hepatotoxicidade: elevação reversíveis de TGO, TGP, bilirrubinas e fosfatase alcalina (29,5%). Leucopenia (46,3%). Náuseas e vômitos moderados, nas duas horas que se seguem à administração (46,7%). Prurido (0,7%). Trombocitopenia (40,3%).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: O uso concomitante com dacarbazina em doses elevadas pode produzir toxicidade pulmonar.

POSOLOGIA: Diluir em glicose 5%. *Em Monoquimioterapia:* 100 mg/m2/EV, 1 hora, fotossensível. Reajuste da dose (Tabela 11.8).

D1 D8 D15 — Quatro a cinco semanas. Período de repouso — D'1 D'21

Tratamento de indução	Tratamento de manutenção

Tabela 11.8
Reajuste da Dose

Plaquetas (/mm³)	*Granulócitos (/mm³)*	*Porcentagem a Ser Administrada*
N > 100.000	N > 2.000	100%
80.000 < N ≤ 100.000	2.000 ≥ N > 1.500	75%
	1.500 ≥ N > 1.000	50%
N ≤ 80.000	N ≤ 1.000	Adiar tratamento

Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

EXCREÇÃO: Urina (50% a 60%).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, Atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Glicose.

FULVESTRANTO

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Solução injetável (líquido viscoso) para uso intramuscular. Embalagem com uma seringa preenchida, contendo 5 ml da solução injetável. Contém 250 mg. Acompanha uma agulha estéril descartável (SafetyGlide®).

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC, proteger da luz e conservar na embalagem original.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Intramuscular (IM).

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 99%.

ESTRUTURA QUÍMICA: 7-alfa-[9-(4, 4, 5, 5, 5 - pentafluoropentilsulfinil) nonil] estra-1, 3, 5-(10)-trieno-3, 17 beta-diol.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

DESCRIÇÃO: Antineoplásico. É o primeiro de uma nova classe de antiestrogênios que tem um novo modo de ação, que leva à supressão da proteína dos receptores de estrógenos, sendo descrito como supressor de receptor de estrógeno (supressor de RE). Antiestrogênio não-agonista (puro), que bloqueia completamente a ação trófica do estrógeno sem ter qualquer atividade agonista parcial. Degrada o RE (receptor de estrógeno), reduzindo sua concentração. Inibição do crescimento tumoral dependente de estrógeno.

INDICAÇÕES: Tratamento de mulheres de qualquer idade e que estejam na pós-menopausa, portadoras de câncer de mama cocalmente avançado ou metastático, previamente tratadas com terapia endócrina, independente se a pós-menopausa ocorreu naturalmente ou foi induzida.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade à droga ou a qualquer componente da fórmula. Gravidez. Lactação. Pacientes com diátese hemorrágica, trombocitopenia ou em uso de anticoagulantes.

REAÇÕES ADVERSAS: Apresenta menor incidência de alterações articulares que o anastrozol. Astenia em 30,9% (leve ou moderada). Cefaléia em 21,1% (leve). Eventos tromboembólicos (3,7%). Infecções do trato urinário (leves). Menos freqüentes (< 1%): mialgia, vertigem e leucopenia. Náusea (30,4%), vômito (13,2%), diarréia (15,7%) e anorexia (12,3%), leves. Ondas de calor (> 10%). *Rash* (leve, em 11,3%). Reações no local da injeção incluíram dor leve e transitória e inflamação em 7% das pacientes, quando administradas injeções únicas de 5 ml. Sangramento vaginal (< 1%). Somente em 0,9% das pacientes a terapia foi suspensa devido a eventos adversos.

POSOLOGIA: 250 mg, intramuscular na nádega, uma vez ao mês (28 ± 3 dias). Administrar lentamente. Não é recomendado ajuste da dose para pacientes com *clearance* de creatinina maior do que 30 ml/min. A segurança e a eficácia não foi avaliada em pacientes com *clearance* de creatinina menor que 30 ml/min. Não é recomendado ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática leve. A segurança e a eficácia não foram avaliadas em pacientes com insuficiência hepática de moderada a severa.

EXCREÇÃO: Via fecal. A eliminação renal dos metabólitos da droga foi desprezível (menor que 1%).

Bibliografia: 1) Biochem Biophys Res Commun 261(1): 1-5, 1999. **2)** Cancer 89 (4): 817-825, 2000. **3)** Cancer Research 51 (15): 3867-3873, 1991. **4)** Cancer Research 61 (18): 3739-3746, 2001. **5)** Eur J Cancer 39 (9): 1228-1233, 2003. **6)** J Clin Oncol 20 (16): 3386-3395, 2002. **7)** J Clin Oncol 20 (16): 3396-3403, 2002. **8)** Proc ASCO 22: 78, 2003.

GEMCITABINA, Cloridrato de

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada de cor branca na dosagem de 200 mg e 1 g.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente controlada (15-30ºC). *Não refrigerar*, pois sofre cristalização.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua de 30 a 60 minutos. Infusões maior que 60 minutos é associado a incidência maior da toxicidade. Intravesical para carcinoma superficial de células transicionais de bexiga (Proc ASCO 22:1768, 2003).

RECONSTITUIÇÃO: 1 g: mínimo de 25 ml de cloreto de sódio 0,9% sem conservantes. *Agitar para dissolver*. **200 mg:** 5 ml de cloreto de sódio 0,9% sem conservantes. *Agitar para dissolver.*

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Temperatura ambiente controlada (15 a 30ºC): 24 horas.

pH: Após reconstituição é de 2,7 a 3,3.

FÓRMULA ESTRUTURAL:
$C_9H_{11}F_2N_3O_4$. HCl.

IRRITANTE.

Sofre biotransformação intracelular, dando os nucleosídeos ativos difosfato e trifosfato.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: desprezível.

ESTRUTURA QUÍMICA:
Monocloridrato de 2'-deoxi-2'-2'-difluorocitidina (isômero beta).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

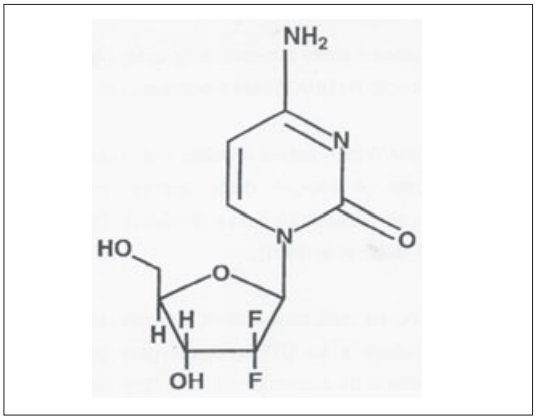


Fig. 11. 27 — *Estrutura química do cloridrato de gemcitabina.*

FÓRMULA ESTRUTURAL:
$C_9H_{11}F_2N_3O_4$·HC.

DESCRIÇÃO: Parece se dever à inibição da síntese do DNA pela dupla ação do dFdCDP e do dFdCTP (Fig. 11.28).

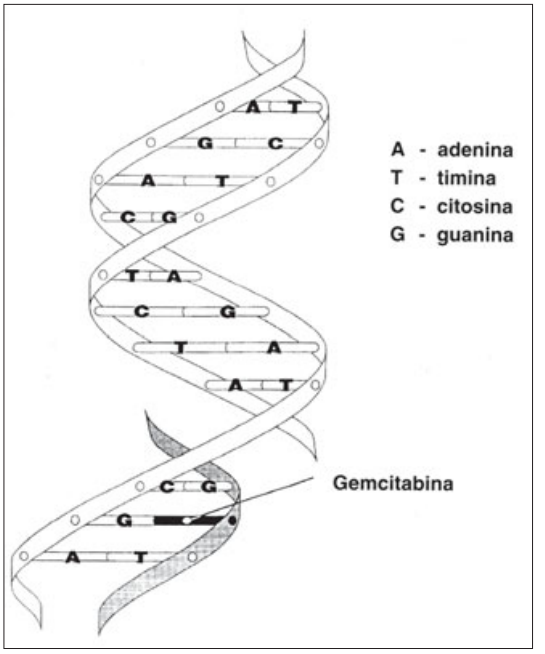


Fig. 11.28 — *Inibição da síntese do DNA pela gemcitabina: terminação de cadeia mascarada.*

INDICAÇÕES: Câncer de pulmão de não pequenas células avançado e metastático. Câncer de bexiga. Adenocarcinoma pancreático avançado e metastático. Manifesta atividade no carcinoma avançado de mama, ovário, próstata e câncer de pulmão do tipo pequenas células. Mesotelioma.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Crianças.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia mínima. Anemia (73%). Anorexia. Anormalidades das enzimas hepáticas transaminases. Astenia. Aumento de uréia e creatinina sérica. Bilirrubinemia (26%). Diarréia (8% a 31%). Dispnéia freqüente (10% a 23%). Dor de cabeça. Edema facial (raro). Edema periférico (30%). Erupção cutânea com prurido. Estomatite. Febre transitória (41%) nas primeiras 6 a 12 horas depois do tratamento (branda). Hematúria (23%). Hipotensão. Leucopenia (63%). Malestar. Mucosite (7% a 11%). Náuseas com vômitos leves (28% a 66%). Obstipação (6% a 30%). Parestesias. Proteinúria (32%). Síndrome hemolítico-urêmica – SHU (rara). Sintomas semelhantes aos da gripe. Sonolência (10%). Toxicidade oral. Trombocitopenia (36%).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Cisplatina: a* gemcitabina aumenta a citotoxicidade da cisplatina. *Etoposida:* a citotoxicidade da gemcitabina é intensificada na presença da etoposida. *Radioterapia: a* gemcitabina é um potente radiossensibilizador.

POSOLOGIA: *Câncer de pulmão não-pequenas células:* Uso sozinho: 1.000 mg/m^2 EV no 10, 80 e 150 dia num ciclo de 28 dias [Ann Oncol 12 (4): 557, 2001]. Uso combinado: Com cisplatina: 1.250 mg/m^2 de gemcitabina nos dias 1 e 8 e 100 mg/m^2 de cisplatina a cada ciclo de 21 dias. Ou, Com carboplatina: 1.000 mg/m^2 de gemcitabina nos dias 1 e 8 e carboplatina (ASC de 5) no 10 dia repetindo o ciclo *a* cada 21 dias. *Câncer pancreático:* 1.000 mg/m^2 EV repetida uma vez por semana durante sete semanas com descanso de uma semana. Ciclos subseqüentes devem consistir de injeções semanais de 1.000 mg/m^2 por três semanas consecutivas seguidas de uma semana de descanso. (J Clin Oncol 15: 2403 — 2413, 1997). Ou, 1.000 mg/m^2, EV, Dl, D8 e D15, seguida de 35 mg/m^2 de docetaxel, EV, Dl, D8 e D15. Intervalo de 28 dias (Proc ASCO 22: 1439,2003). *Câncer de bexiga:* Uso sozinho: 1.200 mg/m^2, 30 minutos, nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Ou, Uso combinado: 1.000 mg/m^2, nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias em combinação com cisplatina. A cisplatina é administrada na dose recomendada de 75 mg/m^2 no dia 1 após *a* gemcitabina de cada ciclo de 28

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

dias. Este ciclo de quatro semanas é então repetido. Maior mielodepressão acontece quando cisplatina for usada em doses de 100 mg/m^2. *Carcinoma superficial de células transicionais de bexiga:* 2.000 mg de gemcitabina, intravesical, uma hora de infusão em 100 ml de cloreto de sódio 0,9%, uma vez por semana, durante seis semanas. (Proc ASCO 22:1768, 2003). *Câncer de ovário:* 800 mg/m^2 semanalmente por três semanas. Repetir o ciclo *a* cada quatro semanas (J Natl Cancer lnst 86:1530-1533,1994). *Câncer de mama metastático:* 1.200 mg/m^2 EV por 30 minutos nos dias 1 e 8 seguido de 175 mg/m^2 de paclitaxel EV por 3 horas no dia 1 antes da infusão de gemcitabina. Repetir o ciclo a cada 21 dias com no máximo de 10 ciclos (Pro ASCO 21: 2002, 2002). *Câncer de cérvice:* 800 mg/m^2 nos dias 1, 8 e 15. Repetir o ciclo *a* cada quatro semanas (Gynecol Oncol 76: 204, 2000). *Mesotelioma:* 1.250 mg/m^2, EV, Dl e D8, seguido de 75 mg/m^2 de cisplatina, EV, D2. Intervalo de 21 dias. Seis ciclos (Proc ASCO 22: 2637, 2003). *Sarcoma de tecidos moles:* 900 mg/m^2 de gemcitabina, EV, Dl e D8, seguida de 100 mg/m^2 de docetaxel, EV, D8 e filgrastima 300 mcg, D9 a Dl5 (Proc ASCO 20:1408, 2001). *Câncer de pâncreas:* 1.000 mg/m^2 EV semanalmente por sete semanas, depois uma semana de repouso. Repetir o ciclo a cada quatro semanas. Ciclos subseqüentes de 1.000 mg/m^2 EV semanalmente por três semanas com uma semana de repouso. Repetir o ciclo de três semanas a cada 28 dias (J Clin Oncol 15: 2403-2413 1997).

Tabela 11.9
Redução da Dose nos Seguintes Casos

Contagem Absoluta de Granulócitos		*Plaquetas*	*% da Dose Total*
≥ 1.000	E	≥ 100.000	100
500-999	OU	50.000-99.000	75
< 500	OU	< 50.000	Suspender

Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

EXCREÇÃO: Excretada na urina (99%) na forma do metabólito inativo (dFdU).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, Bilirrubina total e frações, Atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. EAS + PHQ.

GOSERELINA

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Seringa contendo um depot cilíndrico estéril, de coloração cremosa, na dosagem de 3,6 mg e 10,8 mg (LA).

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC ou temperatura ambiente (abaixo de 25ºC), local fresco.

DESCRIÇÃO: Goserelina é um decapeptídeo sintético análogo da LHRH. Goserelina atua como um potente inibidor da secreção de gonadotropina hipofisária. em estudos clínicos com formulações de 3,6 mg de goserelina, os picos de concentração sérica foram observados após 12 a 15 dias da administração subcutânea. O pico médio de concentração sérica foi de aproximadamente 2,5 ng/ml. A goserelina é absorvida durante os primeiros oito dias de uma forma muito mais lenta do que nos restantes 20 dias. Não há evidência suficiente que demonstre a acumulação em pacientes com função renal e hepática normal. Nos pacientes com deterioração da função renal (liberação da creatinina menor que 20 ml/minuto).

MEIA-VIDA: 4,2 horas.

INDICAÇÕES: Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal (3,6 mg e LA 10,8 mg).

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula.

REAÇÕES ADVERSAS: Anorexia (5%). Aumento temporário de dor óssea. Constipação. Depressão. Diarréia. Diminuição da libido (21%). Dor. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Edema. Fadiga (5% a 8%). Ginecomastia (10%) e dor nas mamas. Gota. Hiperglicemia. Hipertensão. Insuficiência cardíaca congestiva. Impotência (21%). Infecção do trato respiratório superior. Insônia (5% a 11%). Letargia (8%). Náusea (5%). Níveis elevados do colesterol sérico. Ondas de calor (62%). *Rash* cutâneo (7%). Sudorese (6%). Tonturas (5%). Vômito.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Sem estudos.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

POSOLOGIA: *3,6 mg depot (liberação curta):* Subcutânea na parede abdominal anterior a cada 28 dias (Urology 37:46-51, 1991). *10,8 mg depot (liberação prolongada):* Subcutânea na parede abdominal anterior a cada 12 semanas (Eur Urol 27:43-46, 1995). Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

MEIA-VIDA DA ELIMINAÇÃO SÉRICA: De 12 horas e seis minutos, em comparação com as quatro horas e 12 minutos dos indivíduos com função renal normal.

EXAMES SOLICITADOS: PSA.

GRANISETRONA, Cloridrato de

Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Ampola na dosagem de 1 mg (1 ml). Ampola na dosagem de 3 mg (3 ml). Comprimido revestido na dosagem de 1 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura entre 15º e 30ºC, protegido da luz solar e umidade. *Não deve ser congelado*.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua de 15 minutos. Via oral (VO).

DILUIÇÃO DA FORMA INJETÁVEL: Deve ser administrado diluído, e nunca diretamente na veia. Diluir em 20 a 50 ml de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5% e administrar durante 15 minutos.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Temperatura ambiente (abaixo de 30ºC) ou 2 - 8ºC: até 24 horas.

ESTRUTURA QUÍMICA:
Cloridrato de endo-N-(9-metil-9-azabiciclo [3,3,1]non-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida.

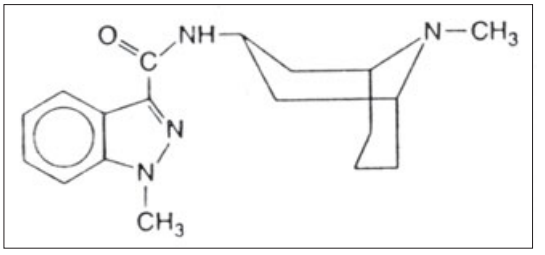


Fig. 11.29 — *Estrutura química do cloridrato de granisetrona.*

DESCRIÇÃO: A granisetrona é um potente antagonista altamente seletivo dos receptores 5-hidroxi-triptamina (5-HT_3) com atividade antiemética. Biotransformação hepática, rápida e extensa. Absorção rápida e completa.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 65%.

INDICAÇÕES: Antiemético. Prevenção de náusea e vômito induzidos por terapia citostática. Prevenção de náusea e vômito no pós-operatório.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Gravidez. Lactação.

REAÇÕES ADVERSAS: Cefaléia leve ou moderada. Constipação intestinal leve ou moderada. Diarréia. Dor abdominal. Elevação transitória das enzimas hepáticas. Hipersensibilidade (rara). Vertigens.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Não foi observada nos estudo realizados.

POSOLOGIA: 3 mg por infusão intravenosa durante 15 minutos antes do início da terapia citostática ou radioterapia. Em crianças acima de dois anos a dose recomendada é de 10 mg/Kg. Pode aplicar junto com dexametasona. A dose máxima em 24 horas *não* deve exceder 9 mg.

EXCREÇÃO: Urina (61%). Fezes (34%).

MEIA-VIDA TERMINAL: Cerca de nove horas.

HIDROXIURÉIA

Sigla: HU.

APRESENTAÇÃO: Cápsulas de cor rosa e verde na dosagem de 500 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (15-30ºC), ao abrigo da luz e umidade. Evitar calor excessivo.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO). Injetável: não comercializado no Brasil.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

ESTRUTURA QUÍMICA:

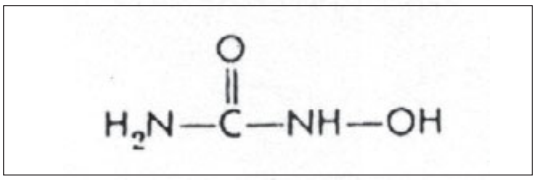


Fig. 11.30 — *Estrutura química da hidroxiuréia.*

DESCRIÇÃO: É um agente antineoplásico que parece atuar de maneira específica na fase S do ciclo celular, afetando a divisão das células. Acredita-se que interfere na síntese de DNA, sem produzir efeitos sobre a síntese de RNA ou das proteínas. É bem absorvida por via gastrintestinal. Seu metabolismo é principalmente hepático. A hidroxiuréia atravessa a barreira hematoencefálica.

INDICAÇÕES: Carcinoma de ovário refratário. Leucemia mielocítica crônica resistente. Leucemia mielógena aguda, crise blástica. Trombocitopenia essencial. Policitemia vera. Em associação com radioterapia é indicada no tratamento do carcinoma epidermóide primário de cabeça e de pescoço (excluindo os lábios).

CONTRA-INDICAÇÕES: Anemia grave. Leucopenia (<2.500/mm³). Plaquetopenia (<100.000/mm³). Crianças. Gravidez. Lactação. Não deve ser utilizada na presença dos seguintes transtornos: varíola existente ou recente e herpes-zoster. A relação risco-benefício deve ser avaliada nos seguintes problemas clínicos: anemia, depressão da medula óssea, gota, cálculos renais de urato, infecção, disfunção renal.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (rara). Alucinações. Anorexia. Artralgias. Calafrio. Confusão. Crises convulsivas. Dor de cabeça. Dor de garganta. Edema dos pés ou da parte baixa das pernas. Elevação das enzimas hepáticas. Erupções maculopapulares. Febre. Hemorragias ou hematomas não habituais devidos à trombocitopenia. Hepatotoxicidade: aumento de TGO e TGP, icterícia, hepatite. Hiperpigmentação. Mielodepressão: leucopenia, trombocitopenia, anemia e megaloblastose. Náuseas. Nefrotoxicidade: aumento de ácido úrico, uréia e creatinina. Neurotoxicidade. Sonolência. Tonturas. Ulceração da pele. Úlceras na boca e nos lábios. Vertigem. Vômitos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Alopurinol, colchicina, probenecida, sulfimpirazona. Depressores da medula óssea. Fluorouracil aumenta a neurotoxicidade do fluorouracil. Medicamentos que produzem discrasias sangüíneas. Radioterapia. Vacinas de vírus vivos.

POSOLOGIA: Estimular a ingesta hidrica (25 - 3 litros/dia), com o objetivo de eliminar o ácido úrico. **Dose *habitual para* o *adulto:* Tumores sólidos:** Oral, 60 a 80 mg/Kg ou 2.000 a 3.000 *mglm*^{2}, em uma dose única cada três dias, isoladamente ou em associação com radioterapia; Ou, 20 a 30 *mg/kgldia,* em uma dose única. ***Leucemia mielocítica crônica resistente:*** Oral, 20 a 30 *mg/kgldia,* em uma dose única ou em duas tomadas diárias. A administração deve ser iniciada pelo menos sete dias antes de começar a radioterapia e continua durante a radioterapia e indefinidamente a partir desse momento. As doses são baseadas na massa corporal magra dos pacientes (peso seco). Estudo da eficácia é de seis semanas. **Dose *habitual pediátrica:*** Crianças menores de 12 anos: oral, a dose não foi estabelecida. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática. Reduzir a dose em 25% se *clearance* de creatinina estiver entre 10 a 50 ml/min e em 50% se o *clearance* de creatinina estiver menor que 10 mi/minuto.

EXCREÇÃO: Elimina por via renal aproximadamente 50% inalterados e o resto como dióxido de carbono por via respiratória.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Ácido úrico.

IDARRUBICINA, Cloridrato de

Sigla: IDR.
Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: *Injetável:* Frasco-ampola contendo substância liofilizada de cor vermelha na dosagem de 5 mg e 10 mg. *Oral:* Cápsulas nas seguintes dosagens: 5 mg, 10 mg e 25 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (25ºC).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa (10 a 15 minutos). Via oral (VO).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

RECONSTITUIÇÃO: 5 mg: 5 ml de água para injeção. **10 mg:** 10 ml de água para injeção.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Temperatura ambiente (15-30ºC): até 24 horas. 2-8ºC: até 48 horas.

pH: Entre 5 e 7.

VESICANTE.

Administrar através de um sistema de flebóclise conectado a um frasco de cloreto de sódio 0,9% com duração de cinco a 15 minutos. Esta técnica torna mínimo o risco de trombose ou extravasamento (celulite grave ou necrose). Caso ocorra derramamento ou extravasamento do líquido será tratado com solução diluída de hipoclorito de sódio 1% e então água.
Se infusão contínua acima de 30 minutos *não* deve utilizar veia periférica puncionada com *scalp* ou jelco. Usar *acesso venoso central (cateter)*.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS: Idarrubicina 97%; Idarrubicinol 94%.

MEIA-VIDA: *Idarrubicina:* 22 horas. *Idarrubicinol:* mais de 45 horas.

ESTRUTURA QUÍMICA:

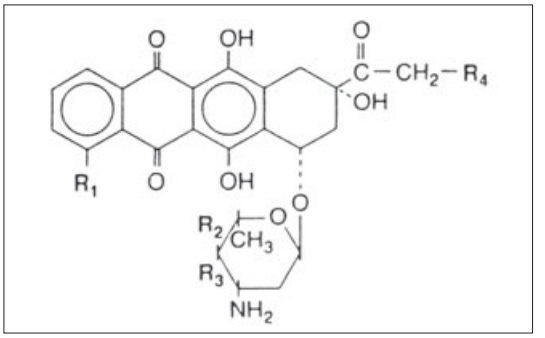


Fig. 11.31 — *Estrutura química do cloridrato de idarrubicina.*

DESCRIÇÃO: Antraciclina que intercala ao DNA, interage com a topoisomerase II e tem um efeito inibidor sobre a síntese do ácido nucléico. É droga ciclo-celular específica (fase G_2).

INDICAÇÕES: Leucemia mielógena aguda. Leucemia Iinfocítica aguda (LLA) como tratamento de segunda linha em adultos e crianças. Leucemia mielógena crônica em crise blástica. Síndromes mielodisplásicas.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade à idarrubicina e/ou outras antraciclinas. Gravidez. Lactação. Pacientes com insuficiência renal e/ou hepática grave. Infecções incontroláveis. Depressão da medula óssea já existente (analisar benefício). Doença cardíaca já existente. Terapia anterior com antraciclinas em doses cumulativas elevadas. Drogas cardiotóxicas. Transplante de medula óssea: via oral não é recomendada.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia reversível, parcial (total em 40%). Anorexia (70%). Aumento de TGO, TGP (20% a 40%) e bilirrubinas (10% a 20%). Calafrios. Cefaléia (20%). Diarréia (20% a 73%). Diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Enterocolite com perfuração (rara). Eritema generalizado (50%). Erupções cutâneas. Esofagite. Febre. Hiperuricemia. Infecções graves. Mielossupressão grave: leucopenia, trombocitopenia e anemia. Mucosite em 50% a 60% dos pacientes (três a 10 dias após o início do tratamento). Náusea aguda e vômito leves a moderados (80% a 90%). Neuropatia periférica (7%). Toxicidade cardíaca: pode ocorrer cardimiopatia dilatada com insuficiência cardíaca congestiva, geralmente com doses cumulativas elevadas (acima de 150 mg/m^2). Urina vermelha durante um a dois dias após administração.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Agentes mielossupressores:* efeito mielossupressor aditivo. *Probenicida:* evitar o uso concomitante de probenicida e sulfimpirazona, já que esses são agentes uricosúricos e podem levar à nefropatia por ácido úrico.

INCOMPATIBILIDADE: *Heparina:* formação de precipitado. Não misturar na mesma seringa outro antineoplásico.

POSOLOGIA: ***Leucemia mielágena aguda:*** 12 mg/m^2/EV/dia, durante três dias, associada com citarabina (100 mg/m^2/dia, durante sete dias); Ou, l3mg/m^2 EV, no 1º e 2º dias associada com citarabina (100 mg/m^2 EV a cada 24 horas no 1º-5º dia). ***Leucemia linfocítica aguda (LLA):*** *Adultos:* 12 mg/m^2/EV/dia, durante três dias, isolado. *Crianças:* 10 mg/m^2/EV/dia, durante três dias, isolado. ***Cápsulas (durante uma refeição leve):*** *Leucemia Não Linfocítica Aguda de adultos:* 30 mg/m^2/VO/dia, durante três dias, isolado. Ou, 15 a 30 mg/m^2/VO/dia, durante três dias, em combinação com outros agentes antileucêmicos. *Obs.:* reduzir a dose (Tabela 11.10 e 11.11).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 11.10 Insuficiência Hepática		
Bilirrubina Total (BT)	*TGO*	*Dose Reduzida (%)*
1,5 a 3 mg/dl	60-180 mg/dl	100%
3,0-5,0 mg/dl	> 180 mg/dl	50%
> 5 mg/dl		Omitir

Tabela 11.11 Alteração Renal	
Clearance de *Creatinina*	*Dose Reduzida*
> 25 ml/min.	100%
< 25 ml/min.	25%

SUPERDOSAGEM: Doses elevadas podem causar toxicidade miocárdica aguda dentro de 24 horas e mielossupressão grave dentro de uma ou duas semanas. Lavagem gástrica o mais rápido possível.

EXCREÇÃO: *Injetável:* Urina e bile (idarubicinol). *Cápsulas:* Bile (idarubicinol).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP), RNI. Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Ácido úrico. Eletrocardiograma (antes e depois do tratamento). Ecocardiograma. Angiografia por radioisótopos para determinação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. *Clearance* de creatinina urinário.

IFOSFAMIDA

Sigla: IFO; IFEX.
Uso adulto e/ou pediátrico**.**

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada de cor branca na dosagem de 500 mg, 1.000 mg e 2.000 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (não superior a 25ºC).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua.

pH: Aproximadamente 6,0.

RECONSTITUIÇÃO: Água destilada em concentração não superior a 4%: **0,5 g:** 13 ml. **1 g:** 25 ml. **2 g:** 50 ml. Aguardar 30 a 60 segundos e depois agitar o frasco com movimentos vigorosos.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Usar o mais rápido possível.

DURAÇÃO DA INFUSÃO: Usar 50 a 1.000 ml de cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% ou Ringer lactato durante 30 minutos, eventualmente uma a duas horas.

ESTRUTURA QUÍMICA:
2 - óxido de 3 - (2 - cloroetil) - 2 - [(2-cloroetil) amina] tetraidro - 2H - 1,3,2-oxazafosforina.

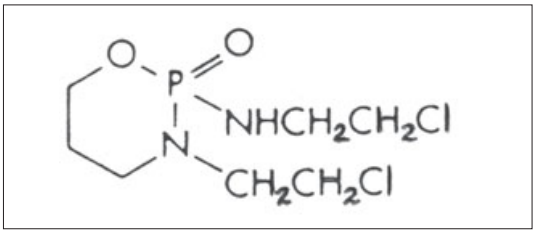


Fig. 11.32 — *Estrutura química da ifosfamida.*

DESCRIÇÃO: Um metabólito da ifosfamida, a ifosforamida, liga-se a algumas Estrutura químicas intracelulares, as quais incluem os ácidos nucléicos. A ação citotóxica da ifosfamida deve-se principalmente ao entrecruzamento das cadeias de DNA e RNA, como também à inibição da síntese protéica. A ifosfamida tem uma farmacocinética dependente da dose. Com doses simples de 3,8 a 5 g/m^2, as concentrações plasmáticas diminuem de forma bifásica, e a meia-vida de eliminação é de 15 horas. Com doses de 1,6 a 2,4 g/m^2/dia, as concentrações plasmáticas diminuem de forma monoexponencial e a meia-vida de eliminação é de aproximadamente sete horas. Mostarda nitrogenada. Carcinogênica. Mutogênica. Teratogênica.

INDICAÇÕES: Carcinoma brônquico de células pequenas. Carcinoma de endométrio. Carcinoma de mama. Carcinoma de ovário. Carcinoma de pâncreas. Carcinoma de rim hipernefróide. Linfomas malignos (linfossarcoma, reticulossarcoma). Osteossarcoma metastático. Sarcoma de partes moles (leiomiossar-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

coma, rabdomiossarcoma e condrossarcoma). Tumores de testículo (seminoma, teratoma, teratocarcinoma). Câncer de bexiga. Câncer de cabeça e pescoço. Sarcoma de Ewing.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Hipotonia vesical. Insuficiência renal. Metástases cerebrais. Nos casos de intensa depressão de medula óssea. Obstrução das vias urinárias eferentes. Primeiro trimestre de gravidez. Pacientes com história de tromboflebite ou distúrbios tromboembólicos.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (83% dos pacientes, intensa em 50%). Alucinação. Anemia. Anorexia. Ataxia. Cardiotoxicidade. Cistite e Cistite hemorrágica: usar mesna (uroprotetor). Coriza. Dermatite. Desorientação. Diarréia. Disúria. Efeitos carcinogênicos. Fibrose pulmonar. Hematúria. Hepatotoxicidade (aumento de TGO, TGP, bilirrubinas e fosfatase alcalina). Hipocalemia. Hiponatremia. Hipopotassemia grave e, às vezes, com risco de vida. Hipotensão ou hipertensão. Lacrimejamento. Letargia. Leucopenia. Mucosite. Náuseas e vômitos (58% dos pacientes). Nefrotoxicidade. Neuropatia periférica. Psicose depressiva. Sialorréia. Sinais e sintomas semelhantes à gripe. Sonolência. Supressão gonodal (alteração do ciclo menstrual, oligo ou azoospermia). Trombocitopenia. Urgência urinária.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Barbitúricos:* aumento da toxicidade metabólica. *Cimetidina, alopurinol, vitamina A, corticosteróides, fenitoína, fenobarbital:* pode aumentar toxicidade sistêmica. *Cisplatina:* aumenta nefrotoxicidade da ifosfamida. *Mesna:* liga-se a metabólitos inativos da Ifosfamida (acroleína), inativando-os; uroproteção. O uso concomitante de sulfoniluréias pode potencializar o efeito hipoglicemiante. *Radioterapia:* aumenta toxicidade. Warfarina: a ifosfamida pode intensificar os efeitos anticoagulantes da warfarina.

INCOMPATIBILIDADE: Cefepima.

POSOLOGIA: Usar 50 a 1.000 ml de cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% ou Ringer lactato. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal. Usar sempre Mesna. Administração abundante de líquidos, pelo menos de 2 a 4 litros/dia e um diurético (no dia da infusão e nos dois dias seguintes). Alcalinização da urina (por exemplo, bicarbonato de sódio) pelo menos 24 horas após a última dose. *Câncer de testículo:* 1.200 mg/m^2 EV no Dl a D5, a cada 21 dias, como parte do regime de salvamento VIP (cisplatina + ifosfamida + vimblastina + mesna). Ou, 1.200 mg/m^2 EV em quatro horas nos dias 2 a 6 a cada 21 dias, como parte do regime TIP (250 mg/m^2 de Paclitaxel em infusão contínua de 24 horas, ifosfamida 1.200 mg/m^2 em quatro horas dias 2 a 6, 400 mg/m^2 de mesna EV 30 minutos antes, 4 e 8 horas após ifosfamida, 20 mg/m^2 de cisplatina nos dias 2 a 6 e G-CSF na dose de 5 micrograma/kg/SC/dia até que granulócitos exedam 1 0.000/mm^3). *Sarcoma de tecidos moles:* 2.500 mg/m^2 em 500 ml de cloreto de sódio 0,9% EV em duas horas nos dias 1 a 4 (total de 10 g/m^2) com mesna 500 mg/m^2 adicionado ao soro da primeira dose de ifosfamida seguido de mesna 1.500 mg/m^2/dia com acetato de sódio de 75 ml (2 mEq/ml — melhor que bicarbonato de sódio porque este é incompatível com mesna) em 1 litro de cloreto de sódio 0,9% de infusão continua de quatro dias, e doxorrubicina 25 mg/m^2/dia em infusão contínua de três dias (Dl à D3), como parte do regime MDACC. *Linfoma não-Hodgkin:* 1.000 mg/m^2 EV nos dias 1 e 2 a cada 28 dias, como parte do regime ICE. *Câncer de cabeça* e *pescoço:* 1.000 mg/m^2 EV por duas horas no 1º-3º dia a cada 21-28 dias, como parte do regime TIP. Ou, 1.000 mg/m^2 EV por duas horas no 1º-3º dia a cada 21 - 28 dias, como parte do regime TIC. *Câncer de bexiga:* 1.500 mg/m^2 EV no 1º-3º dia a cada 28 dias, como parte do regime ITP (ifosfamida + paclitaxel + cisplatina). *Osteossarcoma metastático:* 12 g/m^2 (dividida em quatro dias), com mesna e filgrastima (Proc ASCO 22: 3331, 2003).

EXCREÇÃO: Eliminada na urina (70% a 86%). Excretado pelo leite.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, Bilirrubina total e frações, Atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Potássio. Cálcio. Sódio. *Clearance* de creatinina (urina). EAS + PHQ (diários)

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

IMATINIB, Mesilato de

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Cápsula gelatinosa dura na dosagem de 50 mg e 100 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura abaixo de 30ºC.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via Oral (VO).

DESCRIÇÃO: Inativa uma enzima denominada Bcr- Abl tirosino-quinase, a qual é crucial para o desenvolvimento da leucemia mielóide crônica. Ocorre bloqueio dos processos celulares fazendo com que a medula óssea normal torne-se maligna e inibe o crescimento das células leucêmicas. Principal metabólito circulante é o derivado piperazínico N-desmetilado.

CLASSE TERAPÊUTICA: Inibidor da proteína tirosino-quinase.

BIODISPONIBILIDADE: 98%.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 95%.

ESTRUTURA QUÍMICA:

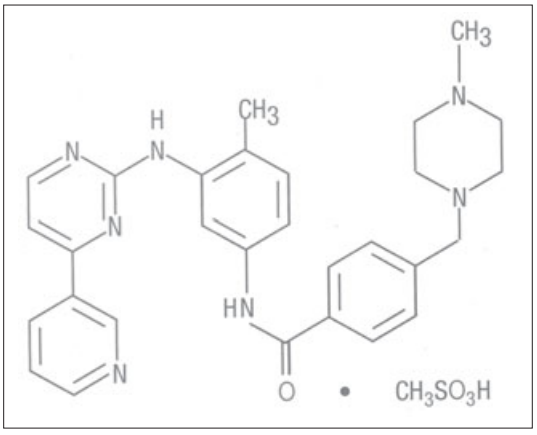


Fig. 11.33 — *Estrutura química do mesilato de imatinib.*

INDICAÇÕES: Leucemia mielóide crônica (LMC) em crise blástica, fase acelerada, ou em fase crônica em caso, de falta de controle hematológico aos três meses ou falta de resposta citogenética maior (*major*) aos 12 meses ou intolerância de graus 3 e 4 ao uso de alfa-interferon. Estudos clínicos em andamento em tumores sólidos: tumor gastrointestinal de estroma (GIST), câncer de pulmão (SCLC), câncer de próstata, câncer de mama, glioma (alto grau em adultos) e seminoma.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Gravidez (somente se necessário). Lactação. Pacientes menores de 18 anos.

REAÇÕES ADVERSAS: Anorexia. Cãibras musculares. Conjuntivite, hiperlacrimação. Edemas superficiais (periorbitários ou dos membros inferiores). *Freqüentes:* neutropenia febril, pancitopenia. parestesias, insônia, tonturas, derrame pleural, epistaxe, alopecia, edema facial, fadiga, fraqueza, calafrios, aumento de peso. Mialgia. *Muito freqüentes:* náuseas leves, vômitos, diarréia, dispepsia, cefaléia, retenção de fluidos e edema periférico. *Pouco freqüentes:* sepsis, pneumonia, hiperuricemia, hipocalemia, hiponatremia, hipertensão, hipotensão, extremidades frias, aumento das enzimas hepáticas, icterícia, hiperbilirrubinemia.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de Imatinib:* Substâncias que inibem a atividade da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 (cetoconazol). *Medicamentos que podem diminuir as concentrações plasmáticas de Imatinib:* Substâncias que são indutoras da atividade da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 (dexametasona).

POSOLOGIA: 400 mg/dia para LMC em fase crônica. 600 mg/dia em fase acelerada ou crise blástica. Uma vez ao dia com copo de água, acompanhado de uma refeição farta (*nunca* em jejum).

EXCREÇÃO: 81% da dose foi eliminada dentro de sete dias: Fezes (68% da dose). Urina (13% da dose).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina.

INTERFERON ALFA - 2a e ALFA - 2b

Sigla: IFN-alfa.
Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola com 1 ml de líquido incolor nas dosagens de três milhões, quatro milhões, cinco milhões, nove milhões ou dez milhões.

ARMAZENAMENTO: 2-8°C. *Não congelar.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Preferencial subcutânea (SC). Endovenosa sob infusão contínua de 10 minutos a 24 horas. Intralesional. Intramuscular (IM). Intraperitoneal. Intravesical. Tópica.

RECONSTITUIÇÃO: Diluente próprio.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Usados imediatamente quando mantidos em temperatura ambiente (15-30°C) ou 2-8°C: até 24 horas.

DESCRIÇÃO: De origem sintética, é uma cadeia protéica de 165 aminoácidos produzida mediante um processo DNA-recombinante que envolve engenharia genética em *Escherichia coli*. A interferona alfa-2a recombinante possui uma molécula de lisina na posição 23 e o alfa-2b recombinante, uma de arginina nessa posição. Seu grupo químico está relacionado com as interferonas alfa naturais. As interferonas são produzidas pelas células em resposta a infecções virais ou a diferentes indutores biológicos ou sintéticos. As interferonas alfa são produzidas por leucócitos. Em geral possuem atividade antiviral, antiproliferativa e imunomoduladora. São absorvidas por vias intramuscular e subcutânea (80%).

CITOCINA.

INDICAÇÕES: *Neoplasmas do sistema linfático ou hematopoiético:* Tricoleucemia. Linfoma cutâneo de células T. Leucemia mielóide crônica. Trombocitose associada à doença mieloproliferativa. Linfoma não-Hodgkin de baixo grau. *Neoplasmas sólidos:* Sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS em pacientes sem história de infecção oportunista. Carcinoma de células renais avançado. Melanoma maligno metastático. Melanoma maligno ressecado cirurgicamente (espessura do tumor > 1,5 mm) em pacientes sem metástases em linfonodos ou à distância detectáves clinicamente. *Doenças virais:* Hepatite crônica B ativa em pacientes adultos confirmada por marcadores de replicação viral (HBV-DNA, polimerase de DNA ou HBeAg). Hepatite crônica C em pacientes adultos com positividade para anticorpos HCV ou HCV-RNA e que apresentem níveis sérios elevados de alanina aminotransferase sem descompensação hepática (Child de classe A).

CONTRA-INDICAÇÕES: Gravidez. Lactação. Crianças. Homens e mulheres em idade fértil.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia leve. Anorexia (45% a 65%). Arritmias supraventriculares. Artralgia (5% a 24%). Calafrios. Constipação intestinal. Depressão mental. Diarréia (30% a 40%). Dispnéia (11%). Epistaxe. Erupção cutânea. Fadiga (90%). Insônia. Leucopenia (50%), trombocitopenia (35%), anemia (27%). Náusea leve (30% a 50%). Nervosismo. Neuropatia. Pequena elevação das transaminases (25% a 46%). Pneumonite. Prurido. Reação inflamatória no local da aplicação (25%). Sintomas similares aos da gripe, incluindo fadiga, febre, mialgia (70%) e cefaléia (70%). Sonolência e parestesia leve (25%). Tontura (21% a 41%). Tosse (27%). Vertigem. Vômito (10% a 17%).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Com aminofilina aumenta a toxicidade e os níveis sangüíneos. O paracetamol tem sido usado no alívio dos sintomas de febre e cefaléia que podem ocorrer durante o tratamento. A dosagem recomendada é de 500 mg a 1 g, 30 minutos antes da administração do interferon-alfa 2a. A dose máxima é de 1 g, 4 vezes ao dia. O uso simultâneo de vacinas de vírus vivos pode potencializar a reprodução dos vírus da vacina, dado que os mecanismos normais de defesa estão suprimidos. Os medicamentos que produzem discrasias sangüíneas, depressores da medula óssea e a radioterapia potencializam os efeitos depressores dos interferons sobre a medula óssea. Quando é administrado junto com zidovudina aumenta a mielotoxicidade.

INCOMPATIBILIDADE: Glicose 5% e infusores da trevenol.

POSOLOGIA: *Em leucemia de células pilosas:* 2 MU/m²/dia, SC, três vezes por semana, ou 3 MU/dia, SC, diariamente, por um período de 16 a 24 semanas, seguidos de aplicações três vezes por semana. Tratamento de um ano. *Melanoma maligno:* interferon alfa 3 MU, SC, às segundas, quartas e sextas-feiras por 18 meses em pacientes com Breslow maior que 1,5 cm e com linfonodo sentinela negativo. Ou, considerar fortemen-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

te radioterapia adjuvante (600 cGy x 5) em pacientes com envolvimento extranodal, presença de linfonodos coalescentes ou envolvimento linfonodal em pacientes com melanoma de cabeça e pescoço. Recomendamos tratamento adjuvante com interferon alfa em altas doses com o regime do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) que consiste na indução de interferon alfa. 20 MU/m^2 em 200 ml de SF EV em 30 minutos de segunda a sexta-feira por quatro semanas consecutivas seguida de manutenção com 10 MU/m^2 SC às segundas, quartas e sextas-feiras por 11 meses (Buzaid. 2002). *Leucemia mielóide crônica:* 5 MU/m^2/dia. *Carcinoma de células renais* metastático: Interferon alfa-2a, SC, 6 MU, três vezes por semana. Capecitabina, VO, 1250 mg/m^2, duas vezes ao dia, por 14 dias, seguido de sete dias de descanso. Avaliação do tumor após seis semanas (Proc ASCO 22:1626, 2003). *Outros:* 2 a 10 MU/m^2.

EXCREÇÃO: Renal (principal via). Biliar.

EXAMES SOLICITADOS ANTES E PERIODICAMENTE DURANTE O TRATAMENTO: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, Bilirrubina total e frações. Uréia e creatinina. Sódio. Cuidadoso monitoramento neuropsiquiátrico periódico.

INTERLEUCINA-2-RECOMBINANTE

Sigla: IL-2r
Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada na dosagem de 18 x 10^6 UI (18 MU).

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC. *Não congelar*.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em infusão de 15 minutos a 24 horas. Intramuscular (IM). Subcutânea (SC).

RECONSTITUIÇÃO: Reconstituir com 1,2 ml de água para injeção. *Não agitar*.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: 2-8ºC: 48 horas.

DILUIÇÃO: Diluir em 50-500 ml de glicose 5% contendo 0,1% de albumina humana. A albumina humana é incorporada à glicose 5% *antes* de se acrescentar IL-2 r. É para evitar a perda da bioatividade.

DESCRIÇÃO: A interleucina-2 é normalmente produzida pelos linfócitos T. Favorece a mitogênese linfocitária e estimula o crescimento das linhas celulares dependentes de interleucina-2. Também potencializa a citotoxicidade linfocitária, a dos *natural killer* (NK) e a das células assassinas ativadas por linfocinas (LAK). *Não* adere às proteínas plasmáticas.

INDICAÇÕES: Carcinoma renal metastático em maiores de 18 anos. Melanoma metastático.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade à IL-2r. Gravidez. Lactação. Pacientes com teste de estresse com tálio e função pulmonar alterados. Pacientes transplantados.

REAÇÕES ADVERSAS: Produz efeitos adversos em uma relação dependente da dose: Acidose. Agitação. Alopecia (1%). Anemia (77%). Artralgia/mialgia (6%). Ascite (4%). Aumento da creatinina (61%). Aumento da fosfatase alcalina (56%). Aumento de TGO e TGP (56%). Congestão pulmonar (54%). Diarréia (76%). Diminuição da albumina (8%). Disfunção renal com oligúria/anúria. Dispnéia (52%). Edema periférico. Eritema (41%). Erupção cutânea (26%). Estomatite (32%). Fadiga (53%). Febre e/ou calafrios (89%). Gangrena. Ganho de peso (23%). Hepatomegalia (1%). Hiperbilirrubinemia (64%). Hipoproteinemia (7%). Hipotensão (85%). Infarto agudo do miocárdio (IAM). Infecções (23%). Letargia. Leucocitose (9%). Leucopenia (34%). Náusea e vômitos (87%). Pele ressecada (15%). Perfuração/infarto intestinal. Sonolência. Taquicardia sinusal (70%). Trombocitopenia (64%).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A administração conjunta de fármacos mielotóxicos (quimioterapia citotóxica), nefrotóxicos (aminoglicosídeos, indometacina), cardiotóxicos (doxorrubicina) ou hepatotóxicos (metotrexato, asparaginase) pode aumentar a toxicidade nestes órgãos. Interferon alfa pode aumentar a resposta antitumoral. Os beta-bloqueadores e outros anti-hipertensivos potencializam a hipotensão induzida pela interleucina-2. Os corticóides podem

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

reduzir a incidência e severidade dos efeitos adversos da interleucina-2; no entanto, também diminuem sua eficácia, razão pela qual deve evitar-se a administração conjunta. Pode ocorrer interação seguidas ao uso concomitante de psicofármacos (narcóticos, analgésicos, antieméticos, sedativos, ansiolíticos).

INCOMPATIBILIDADE: Ganciclovir. Prometazina.

POSOLOGIA: *Protocolo 1 (Carcinoma renal) - IL-2 endovenosa:* - IL-2: 6 MU/m²/dia, EV, sob infusão contínua, nos dias 1 a 4 de cada semana de tratamento e, - Interferon alfa 2b: 6 MU/m²/dia, SC ou IM, nos dias 1 a 4 de cada semana de tratamento. Quatro semanas completam um ciclo de tratamento e intervalo de duas semanas entre os ciclos. *Protocolo 2 (Carcinoma renal) - IL-2 subcutânea:* - IL-2: 20 MU/m²/dia, SC, três vezes por semana, nas semanas 1 e 4 e, 5 MU/m²/dia, SC, três vezes por semana, nas semanas 2 e 3 e, - Interferon alfa 2b: 6 MU/m²/dia, SC, uma vez por semana, nas semanas 1 e 4, e três vezes por semana, nas semanas 2 e 3. 9 MU/m²/dia, SC, três vezes por semana, nas semanas 5 e 8. - Fluorouracil: 750 mg/m², EV, uma vez por semana, nas semanas 5 e 8. Repetir os ciclos a cada dois meses, exceto se houver progressão da doença. *Outro protocolo (carcinoma renal):* 600.000 U/kg/dose, EV, em infusão de 15 minutos, a cada oito horas por 14 doses.

SUPERDOSE: Em caso de superdose, podem administrar-se corticóides intravenosos (dexametasona), o que também evita a eficácia do tratamento antineoplásico.

EXCREÇÃO: Urina (através de filtração glomerular e extração peritubular).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Eletrólitos (sódio, potássio, magnésio, fósforo). ECG e avaliação objetiva para doença coronariana. Função pulmonar (gasometria arterial) antes do tratamento. RX tórax PA.

IRINOTECANO, Cloridrato de

Sigla: CPT-11.
Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Cartucho com um frasco-ampola âmbar com 5 ml de líquido amarelado na dosagem de 100 mg (20 mg/ml). Cartucho com um frasco-ampola âmbar com 2 ml de líquido amarelado na dosagem de 40 mg (20 mg/ml).

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (15º-30ºC), ao abrigo da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua (≥ 90 minutos)

pH: Entre 3 e 3,8.

DILUIÇÃO: Diluir em Glicose 5% (de preferência). Usar 500 ml de Glicose 5%, sendo física e quimicamente estável por até 24 horas em temperatura ambiente. Se mantidas em (2 a 8°C) e protegidas da luz. Permanece física e quimicamente estável por 48 horas.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL.

ESTRUTURA QUÍMICA:

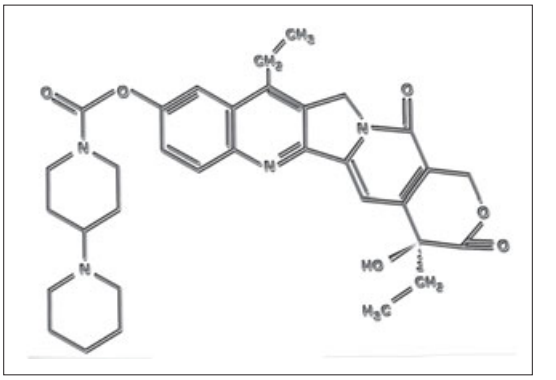


Fig. 11.34 — *Estrutura química do cloridrato de irinotecano.*

FÓRMULA MOLECULAR:
$C_{33}H_{38}N_4O_6$. HCl . $3H_20$.

DESCRIÇÃO: O irinotecano é um derivado semi-sintético da camptotecina, um alcalóide extraído de vegetais como, por exemplo, a *Camptotheca acuminata.* É um inibidor da topoisomerase I, derivado da camptotecina, que interage de modo específico com esta

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

enzima. A função é reduzir a tensão de torsão do ácido desoxirribonucléico (DNA) que causa ruptura reversível de uma das cadeias do DNA. Tanto a Irinotecana como seu metabólito ativo, o SN-38, unem-se ao complexo DNA-topoisomerase I impedindo a reparação das rupturas. As investigações realizadas com estes compostos sugerem que a toxicidade da irinotecana deve-se ao dano que produz no DNA bicatenário durante sua síntese, que é quando as enzimas replicativas interagem com o complexo ternário formado entre o DNA, a topoisomerase e a irinotecana ou o SN-38. Pró-fármaco. Biotransformação hepática: enzimas carboxilesterase. Precursor hidrossolúvel do metabólito lipofílico SN-38. Pode provocar extravasamento. Moderadamente solúvel em água e solventes orgânicos.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 50%. Já o SN-38, 95%. E a principal proteína plasmática de ligação para ambos é a *albumina*.
Os pacientes com diarréia severa deverão ser controlados cuidadosamente, e devem ser tratados com loperamida, líquidos e eletrólitos. A estimativa de Kaplan-Meier para tempo de sobrevida de pacientes iniciando a terapia com 125 mg/m² foi de 8,9 meses (variação de 0,3 a 19,9 meses).

INDICAÇÕES: Carcinoma metastático do cólon ou do reto, cuja doença tenha apresentado recidiva após terapia anterior com fluorouracil (5-FU).

CONTRA-INDICAÇÃO: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Uso simultâneo de radioterapia. Pacintes com icterícia. A terapia deve ser interrompida caso haja neutropenia febril ou contagem de neutrófilos inferior a 500/mm^3. Igualmente, a dose deve ser diminuída se houver queda significativa da contagem de glóbulos brancos (< 2.000/mm^3), de neutrófilos (< 2.000/mm^3), de hemoglobina (< 8 g/dl) ou de plaquetas (< 100.000/mm^3).

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Anorexia. Astenia (75,7%). Aumento da tosse (17%). Constipação (13%). Diarréia. Dores abdominais (19%). Elevação transitória de TGO, TGP, fosfatase alcalina, amilase, bilirrubinas (7% a 20%). Erupção cutânea (12%). Estomatite. Exantema. Fadiga (25%). Febre (7%). Hematúria microscópica (10%). Hiperglicemia. Insônia. Lacrimejamento (26%). Leucopenia (neutropenia): 63,2%. Mucosite (4%). Náuseas (grau 3 ou 4 em 16,8%) Pneumonite. Rinite (15%). Sudorese (16%). Trombocitopenia, anemia (60,5%) e eosinofilia (22%). Vômitos (grau 3 ou 4 em 12,5%).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Drogas laxativas: aumento das diarréias. Risco aditivo de mielossupressão e diarréia com uso concomitante de outros antineoplásicos e nos submetidos a radioterapia. Risco de acatisia com uso de proclorperazina. A administração de dexametasona como terapia antiemética profilática pode aumentar a linfocitopenia e possível desenvolvimento de hiperglicemia, principalmente em pacientes com antecedentes de diabetes mellitus ou intolerância à glicose. Dado o risco potencial de desidratação em função dos vômitos ou da diarréia induzidos pela irinotecana pode ser preferível suspender a administração de diuréticos e laxantes.

POSOLOGIA: Utilizar 10 mg de dexametasona antes da quimioterapia. Uso de antiemético antes da infusão do irinotecano, cerca de 30 minutos antes. Considerar pré-medicação com *atropina,* 0,5 mg, EV ou SC, antes da administração de irinotecano, para minimizar a incidência de diarréia aguda durante sua infusão. Uso preventivo de *glutamina,* 10 g VO de 8/8 horas x seis doses, com início duas horas antes da quimioterapia. Budesonida para prevenção da diarréia induzida pelo irinotecano (Proc ASCO 22:2935, 2003). *Câncer colorretal:* 125 mg/m^2 EV em 90 minutos, seguida de leucovorina 20 mg/m^2 EV em *bolus* e fluorouracil 500 mg/m^2 EV em *bolus,* semanalmente, por quatro semanas, a cada seis semanas (FOLFIRI). *Câncer de esôfago (estádio IV B):* 65 mg/m^2 de irinotecano EV em 90 minutos nos dias 1, 8 e 15 e 30 mg/m^2 de cisplatina EV em Dl, a cada quatro semanas. *Câncer de pulmão:* 70 mg/m^2 EV nos dias *1,* 8 e 15 seguido de 80 mg/m^2 de etoposido EV nos dias 1 a 3, com G-CSF nos dias 4 a 21. Repetir o ciclo a cada 28 dias (J Clin Oncol 16: 3329, 1998). Ou, 60 mg/m^2 EV nos dias 1, 8 e 15 com 30 mg/m^2 EV no dia 1. Repetir o ciclo a cada quatro semanas (Pro ASCO 20: 1273a, 2001). Ou, 125 mg/m^2 EV semanalmente por quatro semanas, a cada seis semanas (Pro ASCO 17: 1736, 1998). *OBS.:* Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

renal. Não administrar em pacientes com bilirrubina maior que 2 mg/dl e/ou pacientes com transaminases três vezes superior o limite máximo de referência.

EXCREÇÃO: Grande parte é excretada através da bile e fezes. O irinotecano é excretado na urina (11% a 20%), o SN-38 (< 1%) e o SN-38-glicuronídeo (3%).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Amilase. RX de tórax PA.

ISOTRETINOÍNA

Sigla: 13-CRA.

APRESENTAÇÃO: Cápsulas preenchidas de líquido, na dosagem de 10 mg, 20 mg e 40 mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 99,9% (albumina).

DESCRIÇÃO: É o ácido 13-cis-retinóico, um isômero sintético da tretinoína. Induz apoptose. Induz a diferenciação das células promielocíticas agudas em células de mielócitos normais, reduzindo, assim, a proliferação celular. Os efeitos no sistema imune também podem contribuir para a atividade antitumoral. Biodisponibilidade oral é de 25%-30%. Metabolizada pelas enzimas hepáticas do citocromo P450. Liga-se às proteínas plasmáticas (albumina). Atinge concentração plasmática máxima de três horas. Teratogênica.

INDICAÇÕES: Quimioprevenção dos cânceres aerodigestivos, incluindo câncer de cabeça e pescoço e câncer não de pequenas células do pulmão (agente em investigação). Sarcoma de partes moles associado ao interferon alfa 2 b (Proc ASCO 22: 3313, 2003).

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Gravidez. Lactação.

REAÇÕES ADVERSAS: Anorexia. Artralgias e mialgias (15%). Cataratas. Conjuntivite. Depressão. Elevações temporárias de TGO e TGP (10%-20%). Fadiga. Hiperlipidemia (25%): aumento de triglicérides, VLDL, LDL e redução do HDL. Hipotensão e hipertensão. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Mielossupressão (10%-20%). Náusea e vômito. Pseudotumor cerebral: hipertensão intracraniana benigna com papiledema, cefaléia, náusea, vômito e distúrbios visuais. Redução da acuidade visual. Rubor. Toxicidade por vitamina A: estomatite, xerostomia, narinas secas, epistaxe, prurido e pele seca.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Cuidado especial com a rifampicina, fenobarbital, cetoconazol, cimetidina, eritromicina, verapamil, diltiazem e ciclosporina. *Metotrexato:* hepatotoxicidade aditiva. *Tetraciclinas:* aumentam o risco de pseudotumor cerebral. *Vitamina A:* toxicidade aditiva.

POSOLOGIA: 0,5-4 mg/kg/dia por dois a seis meses. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática.

SUPERDOSAGEM: Sintomas de hipervitaminose A (irreversíveis).

EXCREÇÃO: Urina e fezes.

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: 17 a 50 horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Triglicérides e colesterol total e frações. TGO e TGP. Avaliação oftalmológica.

LENOGRASTIM

Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada na dosagem de 33,6 milhões de unidades (MU) ou 263 mg.

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC, ao abrigo da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua de 30 minutos. Subcutânea (SC).

DESCRIÇÃO: Lenograstim é uma glicoproteína recombinante (rHuG-CSF), equivalente ao fator estimulante de colônias de granu-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

lócitos de humanos, obtido de culturas de células de ovário de hamster chinês. Trata-se de uma proteína glicosilada de 174 aminoácidos, de peso molecular de 20.000. Este composto estimula a proliferação, a diferenciação e a maturação das células granulocíticas. rHuCSF é um fator que estimula as células precursoras de neutrófilos. CITOCINA que induz um aumento na contagem neutrofílica no sangue periférico em 24 horas.

MEIA-VIDA: *EV:* uma a 1,5 hora. *SC:* três a quatro horas.

INDICAÇÕES: Redução da duração da neutropenia e complicações a ela associadas, em pacientes com neoplasias não mielóides submetidos a transplante autólogo ou alogênico de medula óssea. Redução da duração de neutropenia severa e complicações a ela associadas, em pacientes com neoplasias não mielóides tratados com quimioterapia citotóxica reconhecidamente associada à significante incidência de neutropenia febril. Mobilização de células progenitoras (autólogas e alogênicas) periféricas (PBPC).

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Gravidez. Lactação. Concomitantemente a quimioterápicos citotóxicos. Pacientes com neoplasia mielóide.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia leve (rara). Anorexia. Cefaléia. Diarréia. Dispnéia. Doença infecciosa/inflamatória da cavidade bucal. Dor epigástrica. Dor musculoesquelética transitória (15% a 39%) de leve a moderada (pélvis, lombar e esterno). Dor no local da injeção subcutânea. Elevação do ácido úrico. Estomatites. Febre e aumento da incidência de infecções. Hepatotoxicidade (aumento de TGO, TGP, LDH e fosfatase alcalina). Leucocitose. Náuseas e vômitos. Neutrofilia (até 40.000/mm³). Palpitações. Parestesias. Pericardite. *Rash* cutâneo.

INCOMPATIBILIDADE: Anfotericina B. Cefepima. Cefotaxima. Cefoxitina. Ceftizoxime. Clindamicina. Cloreto de sódio 0,9%. Dactinomicina. Etoposida. Fluorouracil. Furosemida. Heparina. Manitol. Mitomicina-C.

POSOLOGIA: Usar exclusivamente glicose 5%. *Dose recomendada:* 150 mcg (19,2 MU)/m²/dia. Um frasco-ampola pode ser utilizado em pacientes com superfície corpórea de até 1,8 m². Tratamento de até 28 dias, iniciado pelo menos 24 horas após o término da quimioterapia. Prolonga-se o tratamento até que o número de neutrófilos atinja 5.000 a 10.000/mm³. *Em transplante de medula óssea:* 150 mcg (19,2 MU) /m²/dia em infusão de 30 minutos ou subcutânea um dia após transplante (observar contagem neutrofílica atingir nível estável compatível, o que pode durar até 28 dias. No décimo quarto dia 50% dos pacientes já alcançaram a recuperação neutrofílica). *Em quimioterapia citotóxica:* 150 mcg (19,2 MU)/m²/dia, SC, 24 horas após término da quimioterapia (observar contagem neutrofílica atingir nível estável compatível, o que pode durar até 28 dias). *Mobilização de células progenitoras do sangue periférico:* 150 mcg (19,2 MU)/m²/dia, SC, 24 horas após término da quimioterapia. Deve-se realizar leucaferese após contagem de CD 34+ no sangue ou quando a contagem de leucócitos aumentar após o nadir.

EXCREÇÃO: Urina (menos de 1% como composto inalterado).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Ácido úrico.

LETROZOL

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Comprimidos envernizados na dosagem de 2,5 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (abaixo de 30ºC) e protegido do calor.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

DESCRIÇÃO: É um inibidor não-esteroidal da aromatase (enzima do citocromo P450) que se liga ao grupo heme, que catalisa a conversão de andrógenos a estrógenos. Cerca de aproximadamente 30% dos canceres de mama são sensíveis à redução de estrógenos. Suprime a produção de estrógenos e a duração de sua ação após uma dose única de 0,1 mg por

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

via oral pode manter-se durante até duas semanas. O letrozol não altera os níveis plasmáticos de cortisol e aldosterona no intervalo de doses de 0,1 a 2,5 mg/dia. Sua potência e especificidade conferem-lhe uma vantagem sobre outros inibidores da aromatase em pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama. A redução máxima dos níveis de estrógenos é alcançada 48 a 72 horas após iniciado o tratamento. É completamente absorvido no trato gastrintestinal. Sofre biotransformação hepática principalmente pelo sistema do citocromo P450, através das isoenzimas 3A4 e 2A6, produzindo um metabólito carbinol inativo.

BIODISPONIBILIDADE: Cerca de 99,9%.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 60%, sendo 55% à albumina.

INDICAÇÕES: Tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa que tenham sido tratadas previamente com antiestrogênios.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Pré-menopausa endócrina. Administrar com precaução em pacientes com desordens endócrinas incluindo hipotireoidismo, insuficiência hepática ou renal.

REAÇÕES ADVERSAS: Anorexia (2,3%). Aumento do apetite (1,1%). Cefaléia (6,9%). Constipação. Diarréia (1,7%). Dispnéia (0,6%). Dor torácica. Edema periférico (6,3%). Erupção cutânea (3,4%). Fadiga. Leucorréia (1,7%). Náusea (6,3%). Ondas de calor (5,2%). Sangramento vaginal (1,7%). Tonturas (1,1%). Vômito (2,9%).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Estrógenos:* antagonismo, perda do efeito terapêutico do letrozol.

POSOLOGIA: A dose recomendada é de 2,5 mg, por via oral, uma vez ao dia. Sem ajuste para pacientes com insuficiência hepática ou renal. Não tome dose dobrada em caso de esquecimento.

EXCREÇÃO: Urina: 88,2 ± 7,6%.

MEIA-VIDA TERMINAL: Cerca de dois dias.

LEUCOVORINA

Uso adulto e pediátrico**.**

APRESENTAÇÃO: Comprimido na dosagem de 15 mg. Frasco-ampola contendo 5 ml da substância na dosagem de 50 mg. Frasco-ampola contendo 30 ml da substância na dosagem de 300 mg. Tem laboratório que vem como substância liofilizada ou frasco-ampola de 50 mg.

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC. Tem laboratório que é em temperatura ambiente.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em *bolus* ou sob infusão contínua. Intramuscular (IM). Intraperitoneal. Via oral (VO).

RECONSTITUIÇÃO: Já vem diluído. Os que são substância liofilizada, reconstituir com 5ml de água destilada (50 mg).

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Usar imediatamente para evitar contaminação microbiana.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL: somente em infusão contínua (duas horas ou mais).

DESCRIÇÃO: É um dos vários derivados ativos e quimicamente reduzidos do ácido fólico. portanto, não deve ser reduzida pela enzima diidrofolatorredutase (DHFR) para participar nas reações que utilizam folatos como fonte de estruturas carbonadas. A administração de leucovorina pode fazer oposição aos efeitos terapêuticos tóxicos dos antagonistas do ácido fólico, tais como o metotrexato, que inibe a diidrofolatorredutase. Ao contrário, o leucovorina pode aumentar os efeitos terapêuticos e tóxicos das fluoropirimidinas usadas na terapêutica de câncer, como fluorouracil, floxuridina e tegafur. Uma vez no organismo, a leucovorina converte-se com rapidez em outro folato reduzido, o 5, 10-metilentetraidrofolato, que estabiliza a ligação do ácido fluorodesoxiuridílico à timidilatossintase, o que produz a inibição desta enzima. Rapidamente absorvido por via oral. Atravessa a barreira hematoencefálica. Concentra-se no fígado. Biotransformação hepática e intestinal.

BIODISPONIBILIDADE: 75% a 97%.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

INÍCIO DA AÇÃO: *Via oral:* 20 a 30 minutos. *IM:* 10 a 20 minutos. *EV:* menos de cinco minutos.

DURAÇÃO DA AÇÃO: Três a seis horas, por todas as vias.

INDICAÇÕES : Antídoto aos antagonistas do ácido fólico (metotrexato, trimetrexato, pirimetamina ou trimetoprima). Após o uso de altas doses de metotrexato na terapia do osteossarcoma. Em associação com fluorouracil no tratamento paliativo de pacientes em estado avançado do carcinoma colorretal, prolongando a sobrevida.

CONTRA-INDICAÇÕES: Gravidez. Lactação. Insuficiência renal. Anemia perniciosa. Leucócitos (< 4.000/mm³). Plaquetas (< 100.000/mm³). Anemias megaloblásticas secundárias a deficiência de vitamina B_{12}.

REAÇÕES ADVERSAS: Cefaléia. Diarréia. Exantema. Náusea. Prurido. *Rash* cutâneo. Trombocitose. Urticária.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: O ácido fólico em grandes quantidades pode fazer oposição aos efeitos antiepilépticos do fenobarbital, da fenitoína e da primidona. *Leucovorina:* pode aumentar a toxicidade do fluorouracil.

INCOMPATIBILIDADE: Bicarbonato de sódio. Droperidol. Foscarnet. Fluorouracil (não misturar na mesma seringa): forma precipitada.

POSOLOGIA: *Câncer colorretal: Estadio II e III:* 20 mg/m² de leucovorina EV, seguido por fluourouracil a 425 mg/m² EV, ambos por 5 dias consecutivos. Repetir a cada quatro semanas (seis meses). (*Regime da Mayo Clinic*). OU 500 mg/m² de leucovorina EV (duas horas), seguido por fluorouracil a 500 mg/m² EV uma hora após o início da leucovorina, semanal, durante seis semanas. Descanso de duas semanas, repetindo o ciclo até completar seis meses. (*Regime do Roswell Park*). *Estadio IV:* 20 mg/m² de leucovorina EV em *bolus*, seguido por irinotecano 125 mg/m² EV em 90 minutos e fluorouracil 500 mg/m² EV em *bolus*, semanal, por quatro semanas, a cada seis semanas. OU 200 mg/m² de leucovorina EV em duas horas, seguido de oxaliplatina 85 mg/m² EV em duas a seis horas, fluorouracil 400 mg/m² EV em *bolus* seguido por fluorouracil 600 mg/m² infusão contínua de 22 horas, por dois dias consecutivos (apenas fluorouracil e leucovorina), a cada duas semanas. Total de 12 semanas. *Resgate para metotrexato:* vide posologia do metotrexato. *Obs.:* Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

EXCREÇÃO: Renal (80-90%). Fecal (5-8%).

LEUPROLIDA, Acetato de

Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Depot de 3,75 mg, Depot 7,5 mg e Depot 22,5 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (não acima de 30ºC). *Não congelar.*
VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via Intramuscular (IM). *Não* é ativo por via oral.

RECONSTITUIÇÃO: Diluente próprio.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: *2-8ºC:* 24 horas, ao abrigo da luz.

DESCRIÇÃO: É um nonapeptídeo sintético análogo do hormônio liberador da gonadotrofina natural (GnRH ou LH-RH). Possui maior potência que o hormônio natural, atua como um inibidor da produção de gonadotrofina. A administração crônica, porém, ocasiona redução nos níveis de LH, FSH e esteróides sexuais. Esta redução ocorre um mês após o início do tratamento.

ESTRUTURA QUÍMICA:
Monoacetato de 5-oxi-L-prolil-L-histidil-L-triptofanil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-L-prolina etilamida.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 46%.

INDICAÇÕES: Câncer prostático avançado, como alternativa à orquiectomia ou à administração de estrogênios. Câncer de mama. Endometriose. Fibroma uterino. Leiomiossarcoma uterino. Puberdade precoce.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Mulheres grávidas. Lactação. Depot 22,5 mg é contra-indicado em mulheres.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

REAÇÕES ADVERSAS: Ácido úrico aumentado. Alteração no eletrocardiograma. Alterações de paladar. Angina. Anorexia. Arritmia cardíaca. Astenia. Calafrios. Cálcio aumentado. Diarréia. Diminuição da libido. Diminuição do tamanho testicular. Dispnéia. Disúria. Dor em geral. Dor óssea (no início do tratamento). Edema. Elevação das enzimas hepáticas. Exacerbação do tumor (20%) que pode ser evitada com pré-tratamento com flutamida, bicalutamida ou milutamida. Febre. Fogachos. Ginecomastia. Hematúria. Hemoptise. Hiperpigmentação. Impotência. Insônia. Mialgia. Náusea. Níveis séricos do colesterol elevados. Ondas de calor (50% a 60%). Polaciúria. Secura vaginal. Sudorese. Urgência urinária. Vômito. Xerostomia.

POSOLOGIA: *3,75 - 7,35 mg:* IM, mensal. *22,5 mg:* IM, a cada três meses. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática.

EXAMES SOLICITADOS: PSA total.

LEVOFLOXACINA

Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Comprimidos revestidos por película na dosagem de 250 mg e 500 mg. Frasco na dosagem de 500 mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa. Via oral (VO).

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente.

ESTRUTURA QUÍMICA:
Ácido de (-)-(S)-9-fluoro-2,3-diidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico hemi-hidratado.

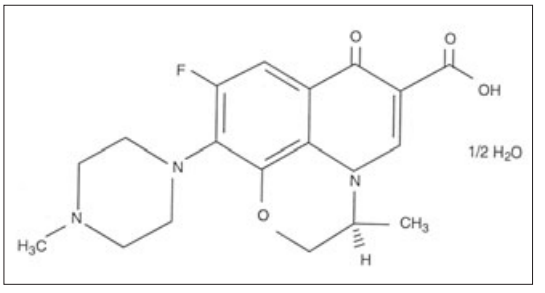


Fig. 11.35 — *Estrutura química da levofloxacina.*

PESO MOLECULAR: 370,38.

DESCRIÇÃO: A levofloxacina é um antibiótico bactericida de amplo espectro, da família dos quinolônicos. Seu mecanismo de ação envolve a união do fármaco com a DNA-girase, enzima responsável pela replicação, transcrição, reparação e recombinação do DNA. O resultado final desta interação é inibição rápida e específica da síntese do DNA bacteriano. Quimicamente, a levofloxacina é o isômero levógiro (isômero-L) do racemato ofloxacina, um agente antibacteriano fluoroquinolônico. A levofloxacina é absorvida por via gastrintestinal de forma rápida e praticamente completa; a ingestão de alimentos não interfere com sua absorção. O espectro de ação antimicrobiana abarca cepas produtas e betalactamase de *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 30% a 40%.

INDICAÇÕES: Infecções do trato repiratório superior e inferior, incluindo sinusite, exacerbação aguda de bronquite crônica e pneumonia. Infecções cutâneas e de tecidos moles (impetigo, abscessos, furunculose, celulites e erisipela). Infecções do trato urinário (pielonefrite aguda). Osteomielite. Artrite séptica.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade à levofloxacina ou outros quinolônicos. Pacientes com história de problemas no tendão relacionadas a administração de quinolonas. Cuidado em pacientes com insuficiência renal.

REAÇÕES ADVERSAS: Compreendem diarréia, náuseas, vaginite, flatulência, dores abdominais, prurido, *rash* cutâneo, dispepsia, insônia, visão turva, insuficiência renal aguda, artrite, confusão mental, convulsões, depressão, granulocitopenia, alucinações, hipoglicemia, reação de mania, pancreatite, paranóia, fotossensibilidade, colite pseudomembranosa, rabdomiólise, transtornos do sono, tendinite, trombocitopenia, choque anafilático, eritema multiforme e insuficiência orgânica em vários sistemas. Pode provocar efeitos neurológicos adversos como vertigem, tontura e distúrbios visuais.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Antiácidos que contenham cálcio, magnésio ou alumínio, como também o sucralfato, cátions metálicos como ferro e complexos multivitamínicos contendo zinco, já que podem interferir com a absorção gastrintestinal da levofloxacina; esses medicamentos devem ser administrados pelo menos duas horas antes ou após da tomada de levofloxacina. A administração concomitante com fármacos antiinflamatórios não esteroidais pode aumentar o risco de estimulação do Sistema Nervoso Central e convulsões. A levofloxacina eleva os níveis sangüíneos de teofilina e aumenta o risco de reações adversas desta última. Pode ser administrada a pacientes em tratamento com probenecida ou cimetidina, apesar de estas diminuirem a eliminação e aumentarem a meia-vida da levofloxacina.

POSOLOGIA: *Adultos:* oral, 500 mg cada 24 horas durante cinco a 14 dias; por infusão intravenosa lenta: 5 mg/ml. Do mesmo modo, recomenda-se não administrar a mulheres durante o período de lactação pelos possíveis efeitos adversos que podem sobrevir para o lactente. Estudos em animais jovens demonstraram que a levofloxacina produz erosão das articulações que suportam peso e outros sinais de artropatia; portanto, seu uso não é recomendado em crianças e adolescentes. *Pneumonia:* 500 mg a cada 12 ou 24 horas por sete a 14 dias. *Infecções do trato urinário e pielonefrite aguda:* 250 mg a cada 24 horas por 10 dias. *Osteomielite:* 500 mg a cada 24 horas por seis a 12 semanas.

SUPERDOSE: Em caso de superdosagem aguda e recente, aconselha-se esvaziamento gástrico e hidratação adequada. A levofloxacina não é eliminada eficazmente por meio de hemodiálise ou diálise peritoneal.cepas Gram-negativas como *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*. É também ativa contra *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*, mas não contra *Treponema pallidum*.

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO PLASMÁTICA: Seis a oito horas.

EXCREÇÃO: Renal.

LOMUSTINA

Sigla: CCNU; CeeNU.
Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Frasco com cinco cápsulas na dosagem de 10 mg e 40 mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (25^{0}C). Evitar calor excessivo (40^{0}C).

ESTRUTURA QUÍMICA:
Corresponde à N-(2-cloroetil)-N'-cicloexil-N-nitrosouréia.

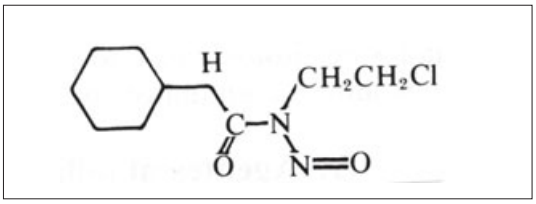


Fig. 11.36 — *Estrutura química da lomustina.*

DESCRIÇÃO: A lomustina é uma molécula que pertence à classe das nitrosuréias, e cujo mecanismo de ação reside na capacidade de alquilação de DNA e RNA. Tem um efeito inibidor de processos enzimáticos mediante a carbamilação de aminoácidos de proteínas. Sofre biotransformação hepática rápida (cerca de 15 minutos), dando vários metabólitos ativos. É bastante lipossolúvel, razão pela qual atravessa rápida e eficientemente a barreira hematoencefálica, e no líquido cefalorraquidiano atinge uma concentração 50% maior que a do plasma. É solúvel em etanol 10% e álcool absoluto. É relativamente insolúvel em água e não ionizado em pH fisiológico.

MEIA-VIDA: Oscila entre 16 e 48 horas.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 50%.

INDICAÇÕES: Terapia paliativa. Tumores cerebrais (primários ou metastáticos). Doença de Hodgkin (terapia secundária). Linfoma não-Hodgkin.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (rara). Anemia. Ataxia. Atrofia ótica. Estomatite. Fadiga. Fibroses pulmonares. Hepatotoxicidade (aumento de TGO, TGP, fosfatase alcalina e bilirrubinas total e frações). Leucopenia (cinco a seis semanas após dose e persiste por uma ou duas semanas). Mielodepressão retardada (quatro a seis semanas após administração), relacionada à dose. Náuseas e vômitos (em 40% a 70% dos pacientes, cerca de uma a seis horas após uma dose oral, persistindo por 24 horas). Nefrotoxicidade (azotemia progressiva, redução do tamanho do rim e insuficiência renal). Perda de visão. Supressão gonodal. Trombocitopenia (quatro semanas após administração e persiste por uma a duas semanas).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Álcool:* aumento da toxicidade. Cimetidina e alopurinol: aumenta a mielotoxicidade. *Fenobarbital:* aumenta metabolismo da lomustina. *Teofilina:* risco de hemorragia.

POSOLOGIA: *Adultos e crianças:* 130 mg/m^2 por via oral como dose única a cada seis semanas. Em indivíduos com função medular comprometida, a dose deve ser reduzida a 100 mg/m^2 a cada seis semanas. Administrar a medicação duas a seis horas após as refeições ou à noite.

Tabela 11.12
Reduzir a Dose nos Seguintes Casos

Nadir Após Dose Anterior		*Porcentagem da Dose Anterior a Ser Adminitrada*
Leucócitos	*Plaquetas*	
> 4.000	> 100.000	100%
3.000-3.999	75.000-99.000	100%
2.000-2.999	25.000-74.999	70%
< 2.000	< 25.000	50%

Obs.: Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

DOSE CUMULATIVA: 1.100 mg/m^2.

EXCREÇÃO: Urina (50% em 12 horas. 75% em quatro dias). Fezes (5%). Pulmões (10%, CO_2). Leite.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo (semanalmente por pelo menos seis semahas após a dose). Plaquetas. TGO, TGP, Bilirrubina total e frações, Atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina.

MECLORETAMINA

Sigla: HNZ.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada na dosagem de 10 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente.

DESCRIÇÃO: Agente alquilante, impede a replicação do DNA. É droga ciclo-celular não-específica.
NUNCA utilizar puro.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em *bolus.* Intralesional. Intrapericárdica. Intraperitoneal. Intrapleural. Tópica. Via endovenosa em *bolus*, em cinco minutos, utilizando como veículo cloreto de sódio 0,9% (preferencialmente) ou glicose 5%. No caso de administração intracavitária, *usar* apenas cloreto de sódio 0,9%.

pH: Entre 3,0 e 5,0.

ESTRUTURA QUÍMICA:

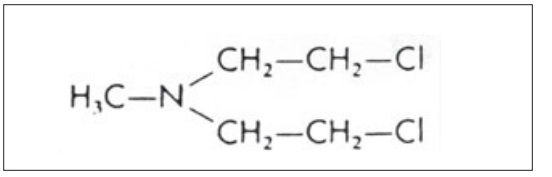


Fig. 11.37 — *Estrutura química da mecloretamina.*

VESICANTE e IRRITANTE.
É muito instável. Administrar imediatamente após a reconstituição.

INDICAÇÕES: Carcinoma broncogênico (epidermóide e *oat cell*). Carcinoma de mama, próstata, estômago e ovário. Intrapleural para tratamento de efusões malignas em peritôneo, pericárdio e pleural. Leucemia mielóide e linfóide crônica. Linfomas Hodgkin e não-Hodgkin. Micose fungóide (linfoma cutâneo de células T). Psoríase.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Anemia. Anorexia. Azoospermia. Diarréia. Diminuição da acuidade auditiva. Dor. Dor, queimação. Efeitos carcinogênicos. Erupções cutâneas. Extravasamento ocasiona grave lesão tecidual e necrose. Gosto metálico na boca enquanto a droga é administrada. Hepatotoxicidade (icterícia). Leucopenia, trombocitopenia e linfopenia. Náuseas e vômitos 100% dos casos. Entre 30 minutos a oito horas após a aplicação). Nefrotoxicidade (aumento de ácido úrico, hematúria). Neurotoxicidade. Perda de apetite. Queimação. Reação inflamatória local. Reações alérgicas (tremores, febre). Supressão gonodal. Tromboflebite da veia puncionada.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Anfotericina B:* aumenta de discrasias sangüíneas. *Medicações antigota:* atividade diminuída pela hiperuricemia induzida pela mecloretamina. *Radioterapia:* aumenta a toxicidade. *Tiossulfato de sódio:* neutraliza atividade da mecloretamina.

INCOMPATIBILIDADE: Anfotericina B. Clorpromazina. Soluções alcalinas.

POSOLOGIA: Estimular ingesta hídrica (2,5 - 3 litros/dia). 6 mg/m² nos dias 1 e 8 de ciclos de 28 dias. *Intracavitária:* 0,2-0,4 mg/kg ou 10-20 mg/m². *Tópica:* 10 mg em 60 ml de água destilada, uma a quatro vezes/dia, durante seis a 12 meses. Nunca utilizar puro.

EXCREÇÃO: Urina.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. Uréia e creatinina. Ácido úrico. Teste de acuidade auditiva.

MEDROXIPROGESTERONA MICRONIZADO, Acetato de

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: *Injetável:* Frasco-ampola contendo 2,5 ml de suspensão injetável na dosagem de 500 mg. *Comprimido:* 500 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (até 30ºC).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO). Intramuscular (IM).

ESTRUTURA QUÍMICA:
Acetato de 17-hidroxi-6alfa-metilpregn-4-eno-3,20-diona.

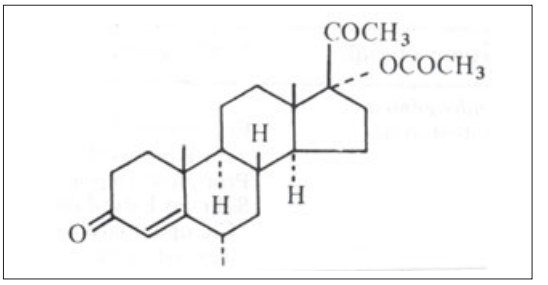


Fig. 11.38 — *Estrutura química do acetato de medroxiprogesternona micronizado.*

DESCRIÇÃO: É um esteróide de síntese ativo por via oral e intramuscular, derivado da progesterona. É provido de propriedade progestogênica e de ação antiestrogênica e antigonadotropínica.

INDICAÇÕES: Tratamento paliativo de tumores malignos hormônio-dependentes. Tem sido usado com sucesso para produzir regressão no carcinoma da mama, do endométrio, da próstata, do rim. Pode ser utilizado em combinação com medicamentos citotóxicos.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Tromboflebites. Distúrbios de natureza tromboembólica. Insuficiência hepática grave. Aborto retido. Hipercalcemia em pacientes portadores de metástases ósseas. Metrorragias de natureza não estabelecida. Gravidez.

REAÇÕES ADVERSAS: Alterações das secreções vaginais. Alterações do fluxo menstrual. Amenorréia. Depressão psíquica. Edema. Erosões cervicais. Exantema com ou sem prurido. Galactorréia. Icterícia colestática. Mastodinia. Perdas sangüíneas vaginais.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Tratamentos anteriores com anticoncepcionais e/ou outros medicamentos que tendem a provocar trombose podem contribuir para o desenvolvimento de doença tromboembólica.

POSOLOGIA: *Suspensão injetável:* 1.000 mg e 3.000 mg por semana (fracionados em duas a três administrações por via intra-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

muscular profunda). *No Câncer de mama:* Indução com 15 gramas no primeiro mês: 500 mg/dia, durante quatro semanas; ou 100 mg/dia, durante cinco dias consecutivos em cada semana, durante três semanas, seguindo-se de uma dose de manutenção de 1.000 mg/semana. *Comprimidos:* 10 a 1.000 mg por dia. *Câncer do endométrio:* 200 mg por via oral diariamente (J Clin Oncol 17: 1736-1744, 1999). *Carcinoma de células renais metastático:* Carboplatina 240 mg/m^2, EV, D1. Vinorelbina 25 mg/m^2, EV, D1, D8 e D21. 500 mg por via oral diariamente (Proc ASCO 22: 1728, 2003).

EXCREÇÃO *Urina:* 20% a 40% como metabólitos inativos. *Fezes:* 5% a 15%.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas.

MEGESTROL, Acetato de

Uso Adulto**.**

APRESENTAÇÃO: Frasco com 50 comprimidos na dosagem de 40 mg. Frasco com 240 ml de suspensão na dosagem de 40 mg/ml.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (25°C), protegido de temperaturas superiores a 40°C.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via Oral (VO).

ESTRUTURA QUÍMICA:
Acetato de 1 7-alfa-acetoxi-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona.

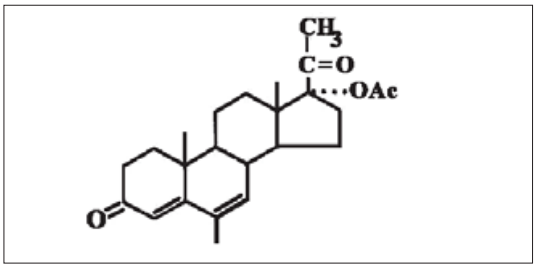


Fig. 11.39 — *Estrutura química do acetato de megestrol.*

DESCRIÇÃO: É uma substância sintética derivada da progesterona que possui atividade progestacional. Seu mecanismo de ação antineoplásica sobre o câncer de endométrio é desconhecido, embora se acredite que a diminuição da produção de gonadotrofina pituitária e a conseqüente inibição da síntese de estrógenos possam ser fatores importantes. Sugere-se a existência de um efeito local devido às marcadas mudanças no endométrio após a instilação de agentes progestacionais. A ação antineoplásica do megestrol no carcinoma de mama é devida à interferência da ação de outros hormônios esteróides e de um certo grau de toxicidade direta sobre as células malignas. O efeito do megestrol consiste na diminuição do número de células tumorais hormônio-dependentes e da inibição do estímulo dos estrógenos sobre as células cancerígenas. Sofre biotransformação principalmente hepática.

INDICAÇÕES: *Suspensão oral:* Anorexia, caquexia ou perda de peso não explicáveis em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). *Comprimidos:* Tratamento paliativo do carcinoma de mama ou endométrio avançados (recorrente, inoperável, metastático). Carcinoma de células renais bem diferenciado. Tem sido utilizado para diminuir os níveis de gonadotrofinas e de testosterona em pacientes com hipertrofia prostática benigna.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez (não usar nos primeiros quatro meses de gravidez). Lactação. Crianças. Doença ou disfunção hepáticas. Sangramento vaginal.

PRECAUÇÕES: Bastante cautela em pacientes com história de tromboflebite.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Alterações menstruais. Amenorréia. As mais comuns são dor abdominal, pré-cordialgias, infecções e candidíase. Aumento da LDH. Aumento de peso e apetite. Boca seca. Confusão. Constipação. Convulsões. Depressão. Dispnéia. Edema. Erupções. Faringite. Fenômenos tromboembólicos (incluindo tromboflebite e embolia pulmonar). Ginecomastia. Hepatomegalia. Herpes. Hipercalemia (doses altas). Impotência. Incontinência urinária. Infecção do trato urinário. Leucopenia. Miocardiopatia. Neuropatia. Ondas de calor. Palpitação. Parestesia. Prurido. Retenção hídrica. Sangramento vaginal. Sialorréia. Síndrome do túnel do carpo. Sudorese e tosse. Supressão adrenal (altas doses).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Aminoglutetimída:* intensifica o metabolismno hepático do megestrol, resultando em redução nos níveis séricos.Warfarina: diminui o *clearance* da warfarina.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

POSOLOGIA: *Suspensão oral:* 400 a 800 mg/dia (10 a 20 ml) em dose única. *Comprímidos:* 40 mg por via oral, duas vezes ao dia (Cancer Treat Res 94: 231-254, 1998). *No câncer de endométrio:* 40 mg por quatro vezes ao dia. *No câncer de mama:* 40 mg por duas vezes ao dia. Devem transcorrer pelo menos dois meses de tratamento para avaliar a megestrol. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática eficácia do e/ou renal.

EXCREÇÃO: Urina: 66%. Fecal: 20%.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Uréia e creatinina. Fosfatase alcalina. LDH. EAS + PHQ.

MELFALANO

Sigla: Alk.
Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: *Injetável:* Frasco-ampola contendo substância liofilizada de cor branca na dosagem de 50 mg. *Oral:* Frasco com 25 comprimidos de cor branca na dosagem de 2 mg.

ARMAZENAMENTO: 2-8^{0}C, protegido da luz e da umidade.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua. Intra-arterial. Intraperitoneal. Via Oral (VO).

RECONSTITUIÇÃO: Diluente que acompanha o produto. Agitar vigorosamente o frasco até a completa diluição.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Usar imediatamente.

DILUIÇÃO: 50 a 250 ml de Cloreto de sódio 0,9%, em concentração não superior a 0,45 mg/mI.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: É de apenas 60 minutos. Precipita sob refrigeração.

pH: Diluído com solução-tampão, à concentração 5 mg/ml, o pH é de 6,5.

ESTRUTURA QUÍMICA:
Corresponde à bis (2-cloroetil) aminofenilalanina.

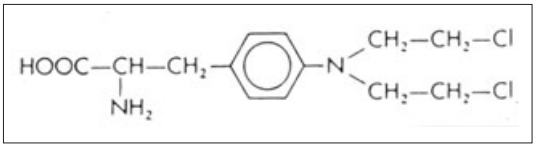


Fig. 11.40 — *Estrutura química do melfalano.*

DESCRIÇÃO: Mostarda nitrogenada. Agente alquilante bifuncional derivado da mecloretamina (oncocloramina) que interfere na síntese do DNA. É droga ciclo-celular não-específica. A atividade ocorre como resultado da formação de um íon etilenimônio instável que produz a alquilação ou liga-se a muitas estrutura químicas moleculares intracelulares, incluindo os ácidos nucléicos e as proteínas. *Não* é removivel por hemodiálise. Os pacientes sensíveis ao clorambucil podem ser também sensíveis ao melfalano.

IRRITANTE.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: < 30%.

INDICAÇÕES: Agente de escolha no tratamento paliativo de mieloma múltiplo. Adjuvante do tratamento do estadio II do carcinoma de mama. Tratamento de carcinoma ovariano avançado. Leucemia linfóide crônica (LLC). Leucemia mielóide crônica (LMC). Melanoma maligno.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. A relação risco-benefício deve ser avaliada nos seguintes problemas clínicos: depressão da medula óssea, gota, cálculos renais de urato, infecção, disfunção renal, infiltração de células tumorais na medula óssea. Baixa de plaquetas. Concomitante à radioterapia. Contagem de neutrófilos < 1.500 mm^3. Não deve ser utilizada em: catapora existente ou recidivante, herpes-zoster.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (incomum). Anorexia. Artralgia. Calafrios ou dor de garganta. Depressão da medula óssea ocasionando leucopenia, trombocitopenia, anemia e agranulocitose. Dermatite. Diarréia. Edema, *rash* cutâneo e anafilaxia (raros). Estomatite (incomum por via oral, mas freqüente e intensa por via endevenosa). Fezes de coloração preta bem escura. Fibrose pulmonar. Náuseas e vômitos: 30% dos pacientes. Pneumonite intersticial. Supressão gonodal. Urticária.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Alopurinol, colchicina, probenecida, sufimpirazona, medicamentos que discrasias sangüíneas, depressores da medula óssea, radioterapia, vacina com vírus vivos. *Cimetidina:* reduz a biodisponibilidade do melfalano oral em torno de 30%. Uso do ácido nalidíxico, juntamente com altas doses de melfalano, causou morte em crianças, ocasionada por enterocolite hemorrágica.

POSOLOGIA: Administrar concomitantemente com *prednisona.* Estimular ingesta hídrica (2,5 a 3 litros/dia). *Oral:* 0,15 mg/kg/dia, em doses divididas por quatro dias, com 40 mg de prednisona por quatro dias, o qual é repetido a intervalos de seis semanas. *Dose de manutenção:* 2 a 4 mg/dia, contanto que não haja mielodepressão. Preferencialmente pela manhã e com o estômago vazio, para facilitar a absorção e reduzir a náusea *Endovenosa:* 16 mg/m^2, a cada duas semanas por quatro doses, a quinta dose quatro semanas após, ou 1 mg/kg, a cada quatro semanas. *Intra-arterial:* 70 a 100 mg. *Alta dosagem (TMO):* 140 a 200 mg. *Obs.:* Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática. Reduzir em 50% da dose em casos de pacientes com uréia maior que 30 mg/dl.

INCOMPATIBILIDADE: Anfotericina B e clorpromazina.

EXCREÇÃO: Principalmente pela urina (50%) e parcialmente (20% a 50%) pelas fezes.

MEIA-VIDA TERMINAL: 90 minutos.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas. Ácido úrico. RX tórax PA. Uréia.

MERCAPTOPURINA

Sigla: 6 - MP.
Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Comprimidos de cor branca na dosagem de 50 mg.

ARMAZENAMENTO: Lugar fresco (abaixo de 25°C), protegido da luz e da umidade.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

ESTRUTURA QUÍMICA:
Monoidrato de 6H-purino-6-tiona.

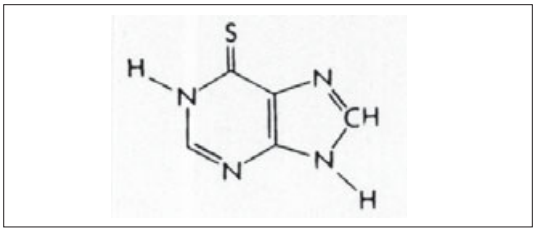


Fig. 11.41 — *Estrutura química da mercaptopurina.*

DESCRIÇÃO: A mercaptopurina, antimetabólito de tipo análogo ao da purina, é específica da fase S do ciclo de divisão celular. Atua mediante a ativação nos tecidos e pode inibir a síntese do DNA, com menor efeito sobre o RNA. Metaboliza-se no fígado e desagrega-se pela xantinooxidase. Atravessa a barreira hematoencefálica, porém em quantidades não suficientes para tratar a leucemia meníngea. Carcinogênica. Citotóxica. Mutagênica. Removível por diálise. Teratogênica.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 20%-30%.

VESICANTE.

MODO DE AÇÃO: A 6-mercaptopurina é um análogo da adenina, um das bases necessárias para a biossíntese do ácido nucléico, e da hipoxantina, uma base purínica. Age como um antimetabólito e interfere na síntese dos ácidos nucléicos de células em proliferação.

MEIA-VIDA PLASMÁTICA: 21 minutos em crianças e 47 minutos em adultos.

INDICAÇÕES: Tratamento de Leucemia aguda. É uma droga de valor na indução de remissão e especialmente indicada para tratamento de manutenção em leucemia linfoblástica aguda e leucemia mielógena aguda. Tratamento de leucemia granulocítica crônica.

CONTRA-INDICAÇÕES: Gravidez. Lactação. Varicela existente ou recente, herpes-zoster. A relação risco-benefício deverá ser avaliada na presença de depressão da medula óssea, antecedentes de gota, disfunção hepática ou renal e infecção.

REAÇÕES ADVERSAS: Altamente mielossupressora. Anorexia. Artralgias. Ascite. Cala-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

frios. Cansaço ou debilidade não habituais (anemia). Cefaléias. Colestase. Debilidade. Diarréia. Encefalopatia hepática. Estomatite. Febre. Hemorragias ou hematomas não habituais. Hepatotoxicidade. Hiperglicemia. Hiperpigmentação. Hiperuricemia. Melena. Muitos efeitos colaterais são inevitáveis e representam a ação farmacológica da droga (leucopenia e trombocitopenia). Náuseas. Necrose hepática e estase biliar. Nefrotoxicidade (cristalúria, hematúria, dor lombar, insuficiência renal). Pancreatite. Risco de nefropatia por ácido úrico. Ulceração intestinal. Vômitos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Álcool pode aumentar a toxicidade. Aumenta a atividade dos anticoagulantes derivados da cumarina. O uso de depressores da medula óssea, fármacos que produzem discrasias sangüíneas ou radioterapia aumenta os efeitos depressores da medula óssea, razão pela qual é necessário reduzir a dose. O uso simultâneo com alopurinol pode aumentar a atividade e toxicidade da mercaptopurina, devido à inibição do metabolismo. Os corticóides, os imunossupressores, a azatioprina, o clorambucil, a ciclofosfamida e a ciclosporina podem aumentar o risco de infecção e o desenvolvimento de neoplasias.

INCOMPATIBILIDADE: Alupurinol. Prednisolona.

POSOLOGIA: *Adultos dose inicial:* 2,5 mg/kg ou 80 mg a 100 mg/m^2/dia em uma ou várias ingestões. Se não houver melhora clínica e não for provocada depressão leucocitária após quatro semanas com esta dose, pode-se tentar aumentá-la em 5 mg/kg/dia. *Dose de manutenção:* 1,5 mg a 2,5 mg/kg ou 50 mg a 100 mg/m^2/dia. *Doses pediátricas crianças de mais de cinco anos:* 2,5 mg/kg ou 75 mg/m^2/dia em uma ou várias doses. É recomendável reduzir a dose de mercaptopurina em pacientes com disfunção hepática ou renal. Estimular ingesta hídrica (adultos 2,5-3 litros/dia). Tomar os comprimidos juntos, com estômago vazio, antes de deitar ou duas a quatro horas após as refeições. Esperar duas horas após a administração para ingerir alimentos ou líquidos. *Obs.:* Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal. Se administrar concomitantemente com alopurinol reduzir 25% a 35% da dose.

EXCREÇÃO: Urina (de 7% a 39% de forma inalterada).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas diariamente durante a remissão. TGO, TGP, Bilirrubina total e frações, Atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Ácido úrico. Glicose. EAS + PHQ.

MESNA

Uso adulto e/ou pediátrico.

APRESENTAÇÃO: *Injetável:* Ampola com solução incolor na dosagem de 200 mg (2 ml) e 400 mg (4 ml). *Oral:* Comprimidos revestidos na dosagem de 200 mg, 400 mg e 600 mg. **ARMAZENAMENTO:** Temperatura ambiente (até 30ºC), ao abrigo da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão de 15 minutos a 24 horas. Via oral (VO).

DILUIÇÃO: Cloreto de sódio 0,9% ou Glicose 5% em 15 minutos. Diluição recomendada: 1 a 20 mg/ml.

ESTRUTURA QUÍMICA: 2-mercaptoetanosulfonato sódico. Contém grupo SH.

pH: Entre 6,5 e 8,5.

OSMOLARIDADE: Na concentração de 100 mg/ml, é de 1.563 mOsm/kg.

DESCRIÇÃO: A dimesna (composto tiólico livre) reage quimicamente com os metabólitos urotóxicos dos antineoplásicos oxazafosforínicos (ciclofosfamida e ifosfamida) e os destoxifica. Também reage com as ligações duplas da acroleína, metabólito tóxico da ifosfamida. A mesna comporta-se fisiologicamente como análogo do sistema cisteína-cisteína; após a administração endovenosa oxida-se a mesna-dissulfúrico (dimesna), para converter-se no rim novamente à mesna. A ifosfamida é transformada em metabólitos urotóxicos (acroleína e 4-hidroxi-ifosfamida) que reagem quimicamente com mesna e são destoxificados dessa maneira. A ifosfamida possui uma farmacocinética de eliminação dose-dependente, por conseguinte a meia-vida terminal após doses de 2 a 4 g é de sete horas; por esta razão, são necessárias repetidas doses de mesna para manter um nível antitóxico adequado. Diante de elevadas doses de ifosfamida, a cistite

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

hemorrágica por este fármaco foi registrada em 30% dos pacientes que receberam profilaxia convencional, contra 7% dos que receberam quimioprofilaxia com mesna. Mesna não antagoniza outros efeitos tóxicos de ifosfamida além da cistite hemorrágica. Essa ocorre em aproximadamente 6% dos pacientes tratados com mesna e Ifosfamida, e por este motivo a suspensão do tratamento com ifosfamida deve ser considerada em função da gravidade do quadro. Mesna não previne a hematúria provocada por outras causas, como a trombocitopenia. Usado por via endovenosa por ter sabor desagradável.

MEIA-VIDA: *Mesna:* 15 a 30 minutos. *Dimesna:* cerca de 70 minutos.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 10%.

INDICAÇÃO: Profilático da Cistite Hemarrágica induzida pelas Oxazafosforinas (Ciclofosfamida e Ifosfamida).

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade a Mesna ou outros tióis. Gravidez. Lactação. Não ultrapassar 60 mg/kg. Pode ocasionar náuseas, vômitos e diarréia.

REAÇÕES ADVERSAS: *Altas doses (60-70 mg/kg/dia).* Adinamia. Cefaléia. Cólica. Depressão. Diarréia. Dores nas extremidades. Edema urticariforme (raro). Elevação transitória das transaminases hepáticas. Fadiga. Falta de energia. Hipotensão. Irritabilidade. Náuseas. Prurido. *Rash*. Taquicardia. Vômitos.

INCOMPATIBILIDADE: Carboplatina. Cisplatina. Epirubicina.

POSOLOGIA: Administra-se em injeções em infusão contínua com cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5% aberto, em dose igual a 20% da dose-peso em peso de ifosfamida. A primeira aplicação deve ocorrer no momento da primeira administração de ifosfamida, e as seguintes, após quatro e oito horas de administrada a dose de ifosfamida. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

EXCREÇÃO: Urina, rapidamente (grande parte em quatro horas e 50%-60% em 24 horas), por filtração glomerular. Trinta e dois por cento como mesna e 33% como dimesna.

METOCLOPRAMIDA, Cloridrato de

Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: *Solução injetável:* Ampola contendo 2 ml de solução incolor na dosagem de 10 mg. *Comprimidos:* 10mg. *Solução oral:* 1 mg/ml (21 gotas). *Gotas pediátricas:* 4 mg/ml.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (abaixo de 30ºC) e ao abrigo da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa lenta. Intramuscular (IM). Via oral (VO): 10 minutos antes das refeições.

INÍCIO DA AÇÃO: *Via endovenosa:* um a três minutos. *IM: 10 a 15 minutos.*
Estimula a motilidade do trato gastrintestinal superior e aumenta a velocidade do esvaziamento gástrico.

MEIA-VIDA PLASMÁTICA: 2,6 a seis horas em pacientes com função renal normal.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 13 a 22%.

ESTRUTURA QUÍMICA:
Cloridrato de (N-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida.

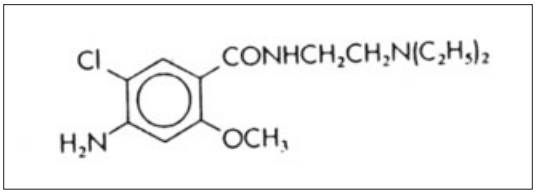


Fig. 11.42 — *Estrutura química do cloridrato de metoclopramida.*

DESCRIÇÃO: A metoclopramida é um derivado do ácido paraminobenzóico, relacionado com a procainamida. Acredita-se que inibe o relaxamento do músculo liso gástrico produzido pela dopamina, potencializando as respostas colinérgicas do músculo liso gastrintestinal. Acelera o trânsito e o esvaziamento gástrico, o que impede o relaxamento do corpo gástrico e aumenta a atividade do antro. Diminui o reflexo em direção ao esôfago, com aumento da pressão de repouso do esfíncter

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

esofágico inferior, e também a amplitude das contrações peristálticas esofágicas. Metaboliza-se no fígado. Pequena biotransformação hepática.

INDICAÇÕES: Distúrbios da motilidade gastrintestinal. Náuseas e vômitos de origem central e periférica.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Gravidez. Lactação. Doença de Parkinson e outras doenças extrapiramidais. Epilepsia. Feocromocitoma. Hemorragia gastrintestinal ou perfuração digestiva. Insuficiência hepática e renal. Obstrução mecânica.

REAÇÕES ADVERSAS: Agitação. Cefaléia. Confusão mental. Diarréia. Dor de pescoço. Erupções cutâneas. Fadiga (10%). Inquietação (10%). Insônia. Lassidão (10%). Metemoglobinemia em recém-nascidos que receberam dose excessiva. Reações distônicas e acatisia. Reações extrapiramidais. Secura da boca. Sedação. Sonolência (10%). Tontura.

INTERAÇÕES MEDICAMENTARES: Acelera a absorção da mexiletina. Atropina e outros anticolinérgicos podem diminuir sua ação sobre a motilidade gastrintestinal. Pode aumentar a gravidade e freqüência de reações extrapiramidais causadas por butirofenônicos, fenotiazínicos e tioxantênicos. Pode aumentar as ações sedativas dos depressores do sistema nervoso central. Pode prejudicar a absorção gastrintestinal da digoxina. Pode reduzir a biodisponibilidade oral da cimetidina em 25% a 30%. Pode reduzir a eficácia da levodopa.

INCOMPATIBILIDADE: Bicarbonato de cálcio. Fluorouracil. Furosemida. Metotrexato.

POSOLOGIA: Cloreto de sódio 0,9% (maior estabilidade), Glicose 5%, Ringer ou Manitol 20%. Pode ser aplicado junto com dexametasona. *Altamente eméticos contendo cisplatina:* 0,5-0,75mg/kg diluídos em 50ml de cloreto de sódio 0,9%, num período de 15-30 minutos antes da quimioterapia e a intervalos de 2,5 e oito horas a primeira dose. *Altamente eméticos não contendo cisplatina:* 2-3mg/kg antes da quimioterapia e a intervalos de duas a quatro horas. *Via Oral (VO):* 0,5 mg/Kg quatro vezes ao dia durante seis dias, começando 24 horas após a quimioterapia. *Crianças:* Máximo 0,5 mg/kg/dia. Reduzir a dose em cerca de 60% em pacientes com insuficiência renal grave.

EXCREÇÃO: Urina (85%). Excretada no leite materno.

METOTREXATO

Sigla: MTX.
Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: *Oral:* Comprimidos de cor branca na dosagem de 2,5 mg. *Injetável:* Frasco-ampola contendo solução amarela na dosagem de 50 mg (2 ml), 100 mg (4 ml), 500 mg (20 ml), 1 g (10 ml) e 5 g (50 ml).

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (15 -30ºC) e protegido da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em *bolus* ou sob infusão contínua. Intra-arterial (IA). Intramuscular (IM). Intraperitoneal ou intravesical. Intratecal (IT). Via oral (VO).

DILUIÇÃO: Cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% ou Ringer lactato.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: 2-8°C ou temperatura ambiente (25ºC): 24 horas.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL: Infusões acima de quatro horas.

ESTRUTURA QUÍMICA:
Ácido L-(+)-N-[p-[[(2,4-diamino-6-pteridinil) metil] metilamino] benzoil] glutâmico.

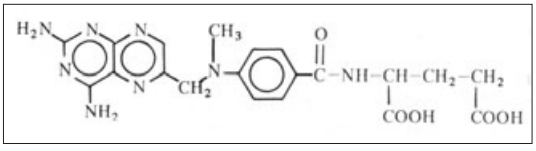


Fig. 11.43 — *Estrutura química do metotrexato.*

DESCRIÇÃO: O metotrexato é específico da fase 8 do ciclo de divisão celular. Sua ação consiste na inibição da síntese do DNA, RNA, timidilato e proteínas como resultado da união relativamente irreversível com a diidrofolato redutase, o que evita a redução de diidrofolato a tetraídrofolato ativo. O crescimento das populações de células que proliferam rapidamente (células malignas, células epiteliais em psoriase) é mais afetado que o crescimento da pele e da maioria dos tecidos normais. Tem uma leve atividade imunossupressora. Sua absorção é muito variável. Em doses normais, absorve-se bem no trato gastrintestinal (menos de 30 mg/m^2), porém em doses elevadas pode ser

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

pouco absorvido. Atravessa a barreira hematoencefálica somente em quantidades limitadas (do sangue ao sistema nervoso central), entretanto passa de forma significativa à circulação sistêmica após a administração intratecal. Sua união às proteínas é moderada (35%) e seu metabolismo éhepático e intracelular (a poliglutamatos, que são retidos nas células). Biotransformação hepática mínima, dando vários metabólitos; o 7-hidroximetotrexato é nefrotóxico. O tempo até a concentração máxima é de uma a cinco horas por via oral e de 30 a 60 minutos por via intramuscular. Carcinogênico. Abortogênico. Teratogênico. Mutagênico. Atravessa a barreira placentária.

INDICAÇÕES: Artrite reumatóide que não responde a outras terapêuticas. Carcinoma de cabeça e pescoço (epidermóide). Carcinoma de mama. Carcinoma de pulmão de células escamosas e de células pequenas. Coriocarcinoma. Leucemia linfocítica aguda. Leucemia mieloblástica aguda. Leucemias meníngeas (profilaxia e tratamento). Linfomas não-Hodgkin. Linfossarcoma. Mola hidatiforme. Osteossarcoma. Psoríase refratária e grave que não responde de forma adequada a outros tratamentos.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. A relação risco-benefício deverá ser avaliada na presença de ascite, obstrução gastrintestinal, derrame peritoneal ou pleural, disfunção renal, depressão da medula óssea, antecedentes de gota, cálculos renais, disfunção hepática, infecção, úlcera péptica e colite ulcerosa. Abuso de bebidas alcóolicas. Hipoplasia da medula óssea. Leucopenia, trombocitopenia e anemia. Também deve-se ter precaução em pacientes submetidos a tratamento com fármacos citotóxicos ou radioterapia. Varicela existente ou recente, herpes-zoster.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (rara). Anemia. Com a administração intratecal podem aparecer: visão turva, confusão, tonturas, sonolência, cefaléias, crises convulsivas ou cansaço não habitual. Em pacientes muito jovens ou idosos, os efeitos colaterais têm maior tendência a produzir-se. Estomatite. Foliculite. Hepatotoxicidade (aumento transitório de TGO, TGP, fibrose hepática, cirrose hepática). Indicam possível toxicidade do sistema nervoso central: visão turva, confusão, tonturas e cefaléias. Lacrimejamento. Leucopenia e trombocitopenia, que são empregadas como indicadores da eficácia da medicação e facilitam o ajuste da dose individual. Nefrotoxicidade (aumento de uréia, creatinina; hematúria). Requerem atenção médica somente se persistem ou são incômodos: anorexia, náuseas e vômitos. São de incidência mais freqüente e requerem atenção médica: melena, hematemese, diarréia, hematúria, artralgias e edemas. Supressão gonodal (alterações do ciclo menstrual, oligo ou azoospermia) em geral transitória.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A administração simultânea de metotrexato intratecal com aciclovir pode produzir anomalias neurológicas. A pirimetamina, o trianterено ou a trimetoprima podem aumentar os efeitos tóxicos do metotrexato devido às suas ações similares como antagonistas do ácido fólico. A leucovorina pode interferir no efeito antifolato do metotrexato. Administração de citarabina após iniciada a terapêutica com metotrexato pode produzir um efeito citotóxico sinérgico. A asparaginase pode bloquear os efeitos do metotrexato ao inibir a reprodução celular. Aumenta a atividade anticoagulante e o risco de hemorragias por diminuir a síntese hepática dos fatores de coagulação, razão pela qual a dose de anticoagulantes derivados da cumarina deverá ser regulada. Aumenta o risco de hepatotoxicidade com o álcool ou medicamentos hepatotóxicos. A canamicina oral aumenta a absorção do metotrexato oral. A neomicina oral diminui a absorção do metotrexato oral. O metotrexato aumenta a concentração de ácido úrico no sangue, portanto é necessário readequar a dose de alopurinol, colchicina ou probenecida. A probenecida e os salicilatos podem inibir a excreção renal do metotrexato. O uso de AINE aumenta o risco de agranulocitose (fenilbutazona).

INCOMPATIBILIDADE: Bleomicina. Doxorrubicina. Droperidol. Fosfato de prednisolona. Idarrubicina. Metoclopramida. Midazolam. Nalbufina. Prometazina. Ranitidina.

POSOLOGIA: *Comprimidos: Adultos:* oral, de 15 a 50 mg/m^2, uma ou duas vezes por semana, dependendo do estado clínico do paciente e de outros fármacos usados de forma simultânea. *Psoríase, dose inicial:* 10 a 25 mg, uma vez por semana até um máximo

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

de 50 mg por semana. - 2,5 a 5 mg a cada 12 horas em três ingestões, ou em quatro ingestões a cada 8 horas uma vez por semana, até um máximo de 30 mg por semana, ou - 2,5 mg uma vez ao dia durante cinco dias, seguidos de um período de descanso de dois dias, até um máximo de 6,25 mg/dia. *Artrite reumatóide:* 7,5 mg por semana. *Dose pediátrica, como antineoplásico:* 20 a 30 mg/m^2, uma vez por semana. *Forma farmacêutica parenteral, adultos:* IM ou EV, 15 a 50 mg/m^2, uma ou duas vezes por semana. *Psoríase:* IM ou EV, 10 a 25 mg, uma vez por semana até o máximo de 50 mg por semana. *Dose pediátrica, como antineoplásico:* IM, de 20 a 30 mg/m^2, uma vez por semana. *Intratecal: Adultos:* 10 a 15 mg/m^2. - *Crianças:* ≤ 3 meses: 3 mg. 4 - 12 meses: 6 mg. 1 - 2 anos: 8 mg. 2 - 3 anos: 10 mg. > 3 anos: 12 mg. Ingesta hídrica (2 - 3 litros/m^2/dia antes, durante e após administração do metotrexato. *OBS.:* 1) Doses altas de metotrexato (> 1 mg/m^2) causam precipitação da droga e de seus metabólitos nos túbulos renais principalmente em meio ácido, devendo-se utilizar como medida preventiva alcalinização da urina antes e após administração do metotrexato: administrar bicarbonato de sódio VO ou EV (3-4 g, a cada três a quatro horas, por oito a 12 horas). Só administrar metotrexato se pH urinário for menor que 6,5. 2) Doses intermediárias (100 - 500 mg/m^2, EV) e altas doses (500 mg até 15 gim^2, EV) requerem *resgate* com leucovorina para proteger da mielotoxicidade e mucosite graves. A dose da leucovorina é de 10 - 25 mg/m^2, oral ou EV, a cada seis horas, por 24 até 48 horas. Reduzir a dose em 25% se bilirrubina estiver entre 3,1-5,0 mg/dl ou TGO > 180 mg/dl. Não aplicar se bilirrubina > 5,0 mg/dl. Reduzir em 50% da dose se *clearance* de creatinina estiver entre 30-60 ml/min. Não aplicar se *clearance* de creatinina < 30 ml/min e/ou creatinina sérica maior ou igual a 2 mg/dl.

EXCREÇÃO: Leite materno. Urina (50% – 90%). Fezes (10% ou menos).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia (<30 mg/dl) e creatinina (< 2 mg/dl). Proteínas totais e frações. EAS + PHQ. *Clearance* de creatinina (pré e pós-infusão). pH urinário de cada micção.

MILTEFOSINA

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco conta-gotas com solução tópica de 10 ml na dosagem de 60 mg/ml.

ARMAZENAMENTO: Local fresco e seco, em embalagem original.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Aplicação tópica.

DESCRIÇÃO: É um derivado fosfolipídico estruturalmente relacionado aos fosfolipídeos que compõem a membrana celular. Seu mecanismo de ação consiste na interferência e bloqueio das funções da membrana celular: inibição da proteína-quinase C, da fosfolipase C e alteração da biossíntese de fosfatidilcolina. Mostra uma acentuada atividade citotóxica sobre tecidos tumorais animais e humanos, mas não atua sobre células normais como macrófagos e células da medula óssea. É empregado de forma tópica para o tratamento das metástases epiteliais do câncer de mama. Atualmente estuda-se sua administração por via oral para tratamento de neoplasias malignas de diferentes origens. A administração oral de miltefosina a ratos com carcinoma mamário induzido por dimetilbenzantraceno causou regressão completa do tumor. A absorção sistêmica do fármaco é muito discreta.

MODO DE USAR: Lavar o local com água e sabão. Colocar as luvas de *borracha* descartáveis. Pingar a solução sobre a pele afetada, na seguinte proporção: 2 gotas para cada 10 cm^2 de área; ou 1 gota para um pequeno nódulo isolado. Massagear o local com leve pressão com a luva, incluindo uma margem de cerca de 3 cm além da lesão visível. Durante a aplicação, evitar o contato do produto com os olhos ou mucosas. Em caso de contato acidental, lave imediatamente o local com bastante água e sabão. Se ocorrer contato do produto com os olhos ou mucosas lave o local com água em abundância.

INDICAÇÕES: Tratamento de lesões cutâneas malignas relacionadas ao câncer de mama (infiltrações superficiais e/ou nodulares): nas quais cirurgia, radioterapia, terapia hormonal ou quimioterapia não foram ou provavelmente

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

não sejam eficientes (se estiver sendo administrada uma terapia hormonal ou quimioterapia, esta não precisa necessariamente ser interrompida). E nos casos em que os tratamentos citados aqui foram contra-indicados.

CONTRA-INDICAÇÕES: Não deve ser utilizado em casos de conhecida intolerância ao produto ou se cirurgia e radioterapia forem possíveis e com probabilidade de sucesso. Não deve ser usado durante radioterapia na área afetada e em metástases extensas. Gravidez. Lactação. Não administrar em lesões muito extensas ou em áreas ulceradas. Evitar contato com regiões sadias de pele, mucosas ou olhos. em caso de contato acidental, lavar imediatamente com água ou água e sabão em abundância.

REAÇÕES ADVERSAS: Alteração de parâmetros laboratoriais (elevação da creatinina, das transaminases, de leucócitos e plaquetas). Constipação. Diarréia. Muito ocasionalmente observaram-se reações mais severas na pele (dermatite, atrofia, úlceras e lesões necrotizantes). Náuseas, vômitos e anorexia (raros). Problemas visuais. Reações cutâneas locais como eritema, prurido, ressecamento da pele, tensão, escarificação ou queimação (especialmente em lesões ulcerosas).

POSOLOGIA: Deve ser aplicado de acordo com o seguinte esquema:

Tabela 11.13
Esquema de Tratamento da Miltefosina

1ª semana de tratamento	*2ª semana em diante*
Aplicar 1 vez ao dia	Aplicar 2 vezes ao dia (pela manhã e à noite)

O volume necessário de solução depende da área em tratamento: 2 gotas/10 cm², mínimo de 1 gota para um pequeno nódulo isolado (40 gotas = 1 ml). Uma margem de cerca de 3 cm além da infiltração visível deve ser incluída no tratamento. A dose diária total não deve exceder 5 ml. Na posologia recomendada esta dose equivale a uma área de tratamento de 500 cm² e a uma dose total de 300 mg de miltefosina/dia. Aplicado por um período mínimo de oito semanas consecutivas. Devendo continuar por mais quatro semanas após o completo desaparecimento das metástases cutâneas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Não foram observadas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO e TGP. Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Exames oftalmológicos (adaptação ao escuro) em intervalos de seis meses.

MITOMICINA-C

Sigla: Mito.
Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola de cor âmbar contendo substância liofilizada de cor azulada na dosagem de 5 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (15 a 30ºC). Evitar calor excessivo (> 40ºC). *Não* deve ser congelada.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em *bolus* (três a quatro minutos) ou sob infusão contínua (30 minutos). Intra-arterial. Intraperitoneal. Intrapleural. Intravesical.

RECONSTITUIÇÃO: 5 mg: 10 ml de água para injeção, agite para dissolver, manter em lugar fresco e protegido da luz.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: 2-8ºC: 14 dias.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL

Evitar diluição em glicose 5%, pois a solução é estável por três horas. Usar cloreto de sódio 0,9% por ter uma estabilidade de 12 horas.

VESICANTE.

ESTRUTURA QUÍMICA:

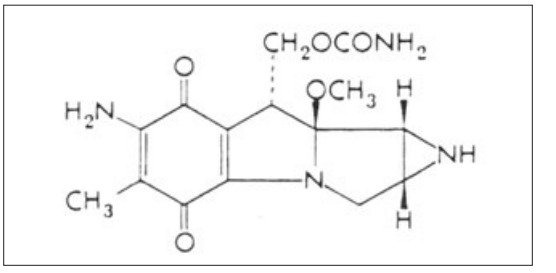


Fig. 11.44 — *Estrutura química da mitomicina-C.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

DESCRIÇÃO: A mitomicina-C é obtida de *Streptomyces caespitosus*. Não é específica de nenhuma fase do ciclo celular, embora seja mais ativa nas fases G e S da divisão celular. Atua como alquilante bifuncional ou trifuncional, produz entrecruzamento do DNA e inibe sua síntese e, em menor grau, também a do RNA e de proteínas. Meia-vida inicial é de cinco a 15 minutos e terminal de 50 minutos. *Não* atravessa a barreira hematoencefálica. Biotransformação rápida no fígado. No caso de infusão contínua acima de 30 minutos, deve-se utilizar obrigatoriamente um acesso venoso central (*cateter*).

INDICAÇÕES: Adenocarcinoma disseminado de estômago e pâncreas. Câncer de mama, ovário, cérvix, cólon, esôfago, vesícula biliar, cabeça e pescoço, pulmão e reto. Como agente único no carcinoma superficial de células transicionais da bexiga (sem invasão além da lâmina própria).

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ou reação idiossincrática ao fármaco. Gravidez. Lactação. Creatinina sérica >1,7mg/dl. Plaquetopenia (< 100.000/mm³), distúrbios de coagulação. Evitar as imunizações, salvo melhor critério do médico. Varicela existente ou recente, herpes-zóster. Não deve ser administrado por via intramuscular ou subcutânea, pois pode provocar necrose local dos tecidos.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Alta incidência de depressão medular. Produz mielodepressão cumulativa. Anemia. Anorexia. Calafrios. Diarréia. Dispnéia. Edema pulmonar. Estomatite. Extravasamento ocasiona grave lesão tecidual e necrose. Fadiga. Febre. Fibrose pulmonar. Hematemese. Hematúria. Hemorragias. Hepatotoxicidade. Mielodepressão (mais comum): leucopenia e trombocitopenia. Náuseas e vômitos, geralmente brandos e ocorrem em uma a duas horas de tratamento, durante até três dias. Nefrotoxicidade (2% dos pacientes). Síndrome hemolítica urêmica (SHU): anemia hemolítica microangiopática (hematócrito ≤ 25%), trombocitopenia (< 100.000/mm³) e insuficiência renal irreversível (creatinina sérica ≥ 1,6 mg/dl). Toxicidade pulmonar (dispnéia, tosse e infiltração pulmonar).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: O uso simultâneo com doxorrubicina aumenta a cardiotoxicidade. Os fármacos que produzem discrasia sangüínea, depressores da medula óssea ou radioterapia podem aumentar os efeitos depressores da medula óssea.

INCOMPATIBILIDADE: Aztreonama. Bleomicina. Cefepima. Filgrastima. Piperacilina. Sargramostin. Vinorelbina.

POSOLOGIA: *Adultos: Câncer pancreático:* 10 mg/m² EV a cada 56 horas, como parte do regime FAM. Ou, 10 mg/m² EV a cada 72 dias, como parte do regime SMF. *Câncer gástrico:* 10 mg/m² EV a cada oito semanas, como parte do regime FAM. *Câncer anal:* 15 mg/m² EV no 10 dia como parte do regime Wayne State. *Câncer de mama:* 20 mg/m² EV no 10 dia repetindo o ciclo a cada seis a oito semanas como parte do regime mitomicina + vímblastina. *Câncer cervical:* 10 mg/m² EV no 1º dia repetindo o ciclo a cada seis semanas como parte do regime MOBP. *Papilomas de bexiga:* São utilizadas instilações tópicas com 20 a 40 mg de mitomicina-C uma vez por semana, em ciclos de oito semanas. *OBS.:* Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática. Reduzir a dose em 25% se o *clearance* de creatinina estiver entre 10-60 ml/min. Reduzir a dose em 50% se o *clearance* de creatinina for menor que 10 ml/min.

DOSE CUMULATIVA MÁXIMA: 50-60 mg/m².

EXCREÇÃO: Urina: 10% na forma íntegra. Pequena fração: bile e fezes.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, Bilirrubina total e frações, Atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. RX tórax PA. EAS + PHQ + Cultura (No caso de intravesical). *Clearance* de creatinina urinário.

MITOTANO

Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Comprimido de 500 mg em frascos com 100 unidades.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (15-30ºC), protegido da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

ESTRUTURA QUÍMICA
1,1-dicloro-2-(o-clorofenil)-2-(p-clorofenil) etano.

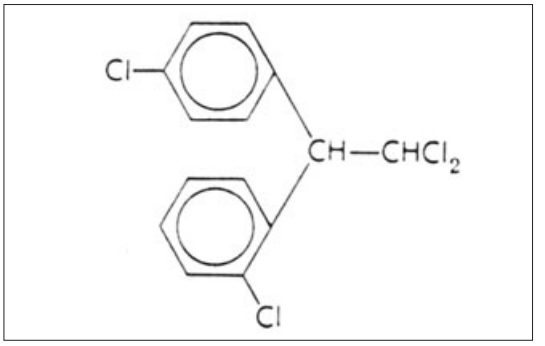


Fig. 11.45 — *Estrutura química do mitotano.*

MEIA-VIDA: 18 a 159 dias.

INÍCIO DE AÇÃO: Dois ou três dias.

DESCRIÇÃO: Cerca de 40% de uma dose oral são absorvidos do trato gastrintestinal. Sofre biotransformação hepática e renal a metabólitos hidrossolúveis.

INDICAÇÕES: Tratamento de carcinoma inoperável do córtex supra-renal, seja do tipo funcional ou não funcional. Tratamento da síndrome de Cushing.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade prévia ao fármaco. Gravidez. Lactação.

REAÇÕES ADVERSAS: Diarréia (20%). Distúrbios gastrintestinais: anorexia, náusea ou vômito (80% dos pacientes). Efeitos colaterais no sistema nervoso central em 40% dos pacientes: depressão, tontura ou vertigem (15%). Elevação das enzimas hepáticas e bilirrubinas. Interromper temporariamente se surgir choque ou trauma grave devido à supressão adrenal causada pelo mitotano. Pouco freqüentes: olhos (diplopia, visão turva), cistite hemorrágica, hematúria e albuminúria, hipertensão, hipotensão ortostática e rubor, dor generalizada, hiperpirexia. Toxicidade da pele (15%): erupções transitórias. Trombocitopenia e leucopenia (raras).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Medicamentos que causam depressão do sistema nervoso central produzem efeitos depressivos aditivos do sistema nervoso. *Warfarina:* acelera o metabolismo da warfarina, levando a um aumento das necessidades posológicas dela. Cautela em drogas susceptíveis à influência da indução das enzimas hepáticas. Diminui os níveis de iodo ligado à proteína e 17-hidroxicorticosteróides urinários.

POSOLOGIA: Administrar hidrocortisona 20 mg/VO pela manhã, e 10 mg/VO à noite e fludrocortisona 0,1 mg/dia/VO. *Dose inicial:* 2-6 g/dia, divididos em três ou quatro vezes ao dia. *Dose de manutenção:* 9-10 g/dia. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

DOSE MÁXIMA TOLERADA: 9-10 g/dia.

EXCREÇÃO: Urina parcialmente (10%-25%, como metabólito). Bile (1%-17%, como metabólito).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Avaliação neurológica periódica. EAS + PHQ.

MITOXANTRONA, Cloridrato de

Uso adulto e pediátrico.
Sigla: DHAQ.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola com 20 mg (10 ml) e 30 mg (15 ml) de solução de mitoxantrona.

ARMAZENAMENTO: Conservar o produto em temperatura inferior a 25ºC. *Não congelar*. Prazo de validade do frasco fracionado é de sete dias após a sua primeira perfuração.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em *bolus* ou sob infusão contínua. Intrapleural. Intravesical.

RECONSTITUIÇÃO: Já vem reconstituído.

DILUIÇÃO: Usar 100 ml de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5% com infusão de 15 a 30 minutos.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Temperatura ambiente (25°C): até dois dias para evitar contaminação.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

ESTRUTURA QUÍMICA:
Dicloridrato de 1,4-diidroxi-5,8-bis{[[2-hidroxietil) amino]etil] amino}-9,10-antracenodiona.

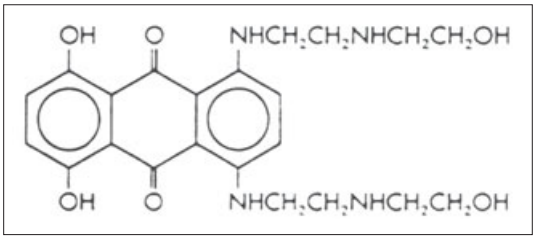


Fig. 11.46 — *Estrutura química da mitoxantrona.*

DESCRIÇÃO: A mitoxantrona é um antineoplásico pertencente à família das antracenodionas sintéticas, que possui efeito citotóxico sobre células proliferativas e não proliferativas. O fármaco reage com o DNA. Intercala-se entre as cadeias do DNA e do RNA, mas também inibe as topoisomerases dos tipos I e II, o que evita a separação da cadeia dupla do DNA e com isso a duplicação e a transcrição. A distribuição nos tecidos após a administração de uma dose EV é rápida e extensa. Biotransformação hepática. Carcinogênica. Mutagênica.

MEIA-VIDA PLASMÁTICA: Parece ser de 5,8 dias, enquanto que a meia-vida tissular é mais prolongada.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 78%.
A manipulação da mitoxantrona deve ser rigorosamente estéril e cuidadosa devido à sua possível absorção cutânea e/ou mucosa.

INDICAÇÕES: Em combinação com outros medicamentos, no tratamento inicial da leucemia não linfocítica aguda em adultos. Essa categoria inclui as leucemias agudas de tipo mielógeno, promielocítico e eritróide. Tem sido utilizada isoladamente ou como coadjuvante no tratamento do linfoma de Hodgkin, da leucemia linfoblástica aguda, da doença de Hodgkin e do carcinoma nasofaríngeo. Carcinoma de mama, incluindo doenças localmente avançadas ou metastáticas. Câncer primário de células hepáticas. Câncer de ovário.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Cardiopatas graves. Disfunção hepática e renal grave. Mielodepressões graves pré-existentes. Discrasias sangüíneas graves pré-existentes.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (40%). Alterações do eletrocardiograma. Aumento de uréia, creatinina e BUN (nitrogênio uréico sangüíneo). Coloração azul esverdeada à urina durante 24 horas após a administração. Diarréia, anorexia e sangramento gastrointestinal: raros. Esclerótica azulada. Estomatite/mucosite dentro da semana de tratamento. Fadiga. Fadiga e fraqueza. Flebite. Hepatotoxicidade (aumento de TGO e TGP). Hiperuricemia. Hipotensão. Insuficiência cardíaca congestiva, arritmia, dor torácica. Imunossupressão de rápida aparição. Mielodepressão: neutropenia, anemia e trombocitopenia. Miocardiopatias. Náuseas e vômitos (leves e transitórios): 70%. Reações alérgicas ocasionais: hipotensão, urticária e exantema. Tosse.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Não misturar com outras drogas na mesma infusão. *Alopurinol, colchicina ou probenecida:* aumento de ácido úrico sangüíneo. *Tratamento prévio com daunorrubicina, doxorrubicina ou radioterapia:* aumenta o risco de cardiotoxicidade. *Medicamentos que causam discrasias sangüíneas:* aumento dos efeitos leucopênicos e/ou trombocitopênicos. Outros mielodepressores podem causar mielodepressão aditiva. *Vacinas de vírus mortos ou com vírus atenuados:* aguardar de três meses a um ano entre as aplicações.

INCOMPATIBILIDADE: Heparina.

POSOLOGIA: Usar 100 ml de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5% com infusão de 15 a 30 minutos. *Linfoma não-Hodgkin:* 10 mg/m^2 EV no 1º a cada 21 dias, como parte do regime CNOP. Ou, 10 mg/m^2 EV no 1º a cada 21 dias, como parte do regime FND. *Câncer de próstata:* 12 mg/m^2 EV no 1º dia, a cada 21 dias, administrados em combinação com 5 mg de prednisona via oral, duas vezes ao dia. Ou, 8 mg/m^2 EV no 1º dia, seguido de 60 mg/m^2 de docetaxel. Intervalo de três semanas. Seis ciclos. (Proc ASCO 22: 1655, 2003) Ou, 8 mg/m^2 EV no 1º dia, seguido de 30 mg/m^2 de docetaxel, EV, Dl e D8, dexametasona 8 mg, VO, 24 horas e uma hora antes da dose do docetaxel. Prednisona 10 mg, VO. Repetir o ciclo a cada 21 dias. Após quatro ciclos de quimioterapia, o ciclo foi aumentado para 28 dias

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

(Proc ASCO 22:1735, 2003). *Intra pleural:* 20-30 mg com permanência de 48 horas. Somente usar cloreto de sódio 0,9%. *OBS.:* Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção renal. Reduzir a dose em 25% se bilirrubina > 3,0 mg/dl.

DOSE CUMULATIVA MÁXIMA: 160 a 200 mg/m² ou 120 mg/m² (previamente tratados com antiácidos).

EXCREÇÃO: A eliminação ocorre via renal (6% a 10% da dose em cinco dias) e pelo fígado (15% da dose são recuperados nas fezes cinco dias depois da aplicação).

EXAMES SOLICITADOS ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Ácido úrico. Ecocardiograma (avaliar a FEVE).

MOLGRAMOSTINA

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada na dosagem de 150 mcg, 300 mcg e 400 mcg.

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC e protegido da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em infusão de quatro a seis horas. Subcutânea (SC).

RECONSTITUIÇÃO: *Para subcutânea:* 1ml de água estéril para injeção ou água bacteriostática. Agitar o frasco. *Para endovenosa:* 1 ml de água estéril para injeção ou água bacteriostática. Agitar o frasco. Depois diluir para 100 ml de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5% em água.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: 2-8ºC: uma semana, água bacteriostática. Congelado: 28 dias. 2-8ºC: 24 horas, diluente comum.

DILUIÇÃO: Usar 25 a 100 ml de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%, sendo estável por 24 horas se mantido a 2-8ºC.

Se for endovenoso *não* administrar no Port-A-Cath®, pois observou adsorção da Molgramostina com tal sistema. Usar filtro em linha com baixa ligação a proteína (0,22 mícron).

DESCRIÇÃO: Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos humano recombinante, não-glicosilada, hidrossolúvel, com isoleucina na posição 100. Contém 127 aminoácidos e tem peso molecular de 14.477 daltons. A molgramostina é produzida por uma cepa de *Escherichia coli* portadora de um plasmídio de engenharia genética que contém um gene humano do GM-CSF. Biotransformação rápida. Atinge concentração máxima em três a quatro horas.

INDICAÇÕES: Pacientes que recebem terapia mielossupressora (quimioterapia do câncer) para reduzir a gravidade da neutropenia. Pacientes que apresentam outros estados de insuficiência da medula óssea (síndromes mielodisplásicas/anemia aplásica) para reduzir o risco de infecção originada pela leucopenia. Pacientes com leucopenia associada a infecção (inclusive HIV) para acelerar a recuperação mielóide. Pacientes com retinite por Citomegalovírus relacionada com a AIDS, como terapia coadjuvante ao ganciclovir (DHPG).

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Gravidez. Lactação. Paciente com doenças mielóides malignas. Pacientes menores de 18 anos. Alergia aos produtos derivados de *Escherichia coli.*

REAÇÕES ADVERSAS: Intensidade leve ou moderada. Anorexia. Astenia. Cefaléia. Diarréia. Diminuição da hemoglobina, plaquetas e albumina. Dispnéia. Dor torácica inespecífica. Edema periférico. Erupção cutânea. Febre. Hipersensibilidade aguda, grave e perigosa para a vida do paciente (anafilaxia, angioedema ou broncoconstrição). Hipotensão. Mialgia. Náuseas. Neutrofilia (até 40.000/mm³). Parestesia. Pleurite, derrame pleural, pericardite e/ou derrame pericárdico (raros). Reação no local da injeção (com subcutânea). Rigidez. Rubor. Tontura. Vômitos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Fármacos que se ligam altamente à albumina sérica podem necessitar de ajuste na dose.

POSOLOGIA: A dose diária não deve exceder 10 mcg/Kg. *Quimioterapia do câncer:*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

5-10 mcg/kg/dia/SC, 24 horas após término da quimioterapia, por sete a 10 dias. *Síndromes mielodisplásicas/anemia aplásica:* 3 mcg/kg/dia/SC de dois a quatro dias. *Transplante de medula óssea (TMO):* 10 mcg/kg/dia/EV (quatro a seis horas), 24 após TMO, até que a contagem absoluta de neutrófilos seja 1.000/mm³. Duração máxima do tratamento é de 30 dias. *Leucopenia associada à infecção (inclusive por HIV):* 1-5 mcg/kg/dia/SC. *Retinite por Citomegalovírus relacionada com a AIDS, como terapia coadjuvante ao ganciclovir (DHPG):* 5 mcg/kg/dia/SC.

SUPERDOSAGEM: 20 a 30 mcg/kg/dia. Taquicardia, hipotensão e síndrome gripal.

VIDA MÉDIA DE ELIMINAÇÃO: *EV:* uma a duas horas. *SC:* duas a três horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. Albumina sérica.

NILUTAMIDA

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Comprimidos na dosagem de 50 mg.

ARMAZENAMENTO: Deve ser conservado ao abrigo da luz, umidade e calor excessivo.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 95%.

DESCRIÇÃO: É um agente antiandrogênico similar ao seu predecessor, a flutamida, que deriva quimicamente das imidazolidinadionas. Seu mecanismo de ação deve-se ao bloqueio especifico dos receptores androgênicos prostáticos, antagonizando a atividade da testosterona como ocorre na castração cirúrgica. A nilutamida é bem absorvida por via digestiva após administração oral.

INDICAÇÃO: Bloqueio da ação estimulante dos androgênios em câncer de próstata com invasão local e/ou metástases em co-prescrição com a castração cirúrgica ou química.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibidade à nilutamida ou aos demais componentes da fórmula. Pacientes com insuficiência hepática ou respiratória severas. Mulheres. Crianças.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Anemia aplástica (rara). Aumentos transitários nas transaminases. Casos de impotência. Dificuldade de adaptação ao escuro (25%). Diminuição da libido. Ginecomastia. Náuseas e vômitos. Ondas de calor. Pneumonite instersticial (1% a 2%). Sudorese.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Pode reduzir o metabolismo hepático de algumas substâncias:* antagonistas da vitamina K, fenitoína, propranolol, clordiazepóxido, diazepam e teofilina. *Intolerância ao álcool:* reações do tipo mal-estar e rubor facial. *Antagonistas da vitamina K:* monitorizar testes de coagulação sangüínea (TAP e RNI) e a dose de antagonistas de vitamina K deve ser ajustada.

POSOLOGIA: Deve ser inciado desde a castração (medicamentosa ou cirúrgica). *Dose de ataque:* 300 mg/dia durante quatro semanas. *Dose de manutenção:* 150 mg/dia. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção renal. A redução da dose pode ser necessária se bilirrubina maior que 3,0 mg/dl.

SUPERDOSAGEM: Acima de 300 mg/dia pode resultar em efeitos indesejáveis, tais como: alterações digestivas (náusea e vômito) e/ou vertigens.

EXCREÇÃO: Via renal na forma de conjugados do ácido glicurônico e de sulfato.

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: 38 a 60 horas.

EXAMES SOLICITADOS: PSA.

OCTREOTIDA

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada (suspensão de microesferas para infusão) na dosagem de 20 mg, (LAR).

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC.
Deixar em temperatura ambiente antes do preparo.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: *LAR:* Intramuscular (IM) na região glútea (somente). *Nunca* por via endovenosa.

DESCRIÇÃO: Octapéptido sintético, análogo da somatostatina, de origem natural. com efeitos farmacológicos similares, porém com ação consideravelmente mais prolongada. Atua como um inibidor da liberação do hormônio de crescimento, do glucagon e da insulina. Suspensão de microesferas para injeção.

LIGAÇÃO PROTÉICA NO PLASMA: 65% (lipoproteínas e, em grau menor, a albumina).

INDICAÇÕES: Gastrinomas. Glucagonomas. GRFomas (produção de fator de liberação do hormônio de crescimento - GRF). Insulinomas, para controle pré-operatório de hipoglicemia e para terapia de manutenção. Prevenção das complicações pós-cirúrgicas pancreáticas. Síndrome de Zollinger-Ellison. Tratamento da diarréia refratária associada com AIDS. Tumores carcinóides com características de síndrome carcinóide. VIPomas (superprodução de peptídio intestinal vasoativo — VIP).

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Deve-se estar atento ao súbito desaparecimento da regulação dos sintomas pela octreotida, com recorrência rápida dos sintomas graves. Pacientes diabéticos com insulinoma.

REAÇÕES ADVERSAS: Anorexia. Aumento de fosfatase alcalina e gama-GT. Casos isolados de disfunções hepáticas. Cefaléia (2%). Diarréia e esteatorréia. Dor abdominal espasmódica (9%). Efeitos locais de dor e ardor no local de injeção. Elevação das transaminases. Erupção cutânea. Fezes soltas. Flatulência. Hepatite aguda sem colestase. Hiperbilirrubinemia. Menor tolerância da glicose pós-prandial. Náuseas (8%). O uso prolongado pode provocar a formação de cálculos biliares (10%-20%). Prostatite. Queda transitória de cabelo (raros). Vômitos. Em casos raros, hiperglicemia persistente. Em casos raros, os efeitos colaterais gastrintestinais podem aparentar obstrução intestinal aguda com meteorismo progressivo, forte dor epigástrica, hipersensibilidade abdominal dolorosa e postura antálgica (os efeitos colaterais gastrintestinais podem ser reduzidos evitando comer nos horários da administração da octreotida).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A octreotida reduz a absorção intestinal da ciclosporina e retarda a da cimetidina. Aumento da biodisponibilidade da bromocriptina. Agentes antidiabéticos orais, glucagon, insulina ou somatropina podem acarretar hipo ou hiperglicemia.

INCOMPATIBILIDADE: Emulsões lipídica a 10%.

POSOLOGIA: IM na região glútea alternando entre o músculo direito e o esquerdo da região glútea, *nunca* por via endovenosa. 20 mg a cada quatro semanas.

EXCREÇÃO: Urina (32%). Bile. Proteólise.

EXAMES SOLICITADOS: TGO, TGP, bilirrubina total e frações e atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Glicose. Gama-GT. Função tireoidiana (em tratamentos prolongados). Ultra-sonografia de abdômen (visualizar vesícula biliar) antes e depois semestralmente.

ONDANSETRONA, Cloridrato de

Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: *Solução injetável:* Ampolas na dosagem de 4mg (2 ml) e 8 mg (4 ml). *Oral:* Comprimidos de cor branca na dosagem de 4 mg e 8 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura abaixo de 30ºC. As ampolas devem ser protegidas da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em infusão de 15 minutos a 24 horas. Via Oral (VO).

ESTRUTURA QUÍMICA:
Cloridrato diidratado de 1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3-[2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4H-carbazol-4-ona.

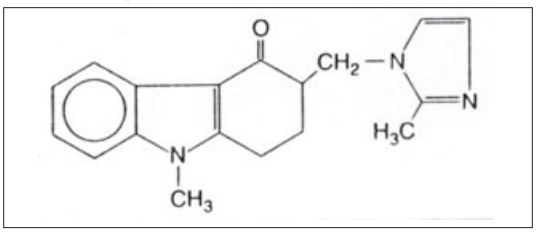


Fig. 11.47 — *Estrutura química do cloridrato de ondansetrona.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

DESCRIÇÃO: A ondansetrona é um antagonista seletivo dos receptores 5-HT_3. Os receptores serotonínicos do tipo 5-HT_3 estão presentes na periferia dos terminais nervosos vagais e no nível central da zona quimiorreceptora disparadora da área postrema. Não se conhece com exatidão, se o efeito antiemético da ondansetrona é mediado a nível central, periférico ou em ambos. Quanto a sua farmacocinética, é amplamente metabolizada no ser humano. A via metabólica primária é a hidroxilação do anel indólico, seguida por uma conjugação como sulfato ou glicuronídeo. Em pacientes cancerosos adultos, o tempo de eliminação foi de quatro horas e não existiu diferença com multidoses administradas durante um período de quatro dias. A maioria dos pacientes pediátricos menores de 15 anos teve uma meia-vida plasmática de ondansetrona mais curta (2,5 horas) que a dos maiores de 15 anos.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 70% a 76%.
O fármaco circulante é também distribuído no interior dos eritrócitos (36%).

BIODISPONIBILIDADE POR VIA ORAL: Aproximadamente 60%.

INDICAÇÕES: Prevenção das náuseas e dos vômitos associados com os ciclos iniciais e repetidos de quimioterapia anticancerosa emética, incluindo as altas doses de cisplatina.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Insuficiência hepática.

REAÇÕES ADVERSAS: *As principais são:* constipação (11% de incidência em pacientes sob quimioterapia que recebam ondansetrona diariamente). Erupção cutânea (1%), aumentos ocasionais e transitórios da aspartato transaminase e alanina transaminase, cefaléias, reações extrapiramidais, visão turva transitória, hipopotassemia e rubor facial. Broncoespasmo. Casos raros de hipersensibilidade imediata.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A ondansetrona não produz por si mesma uma indução ou uma inibição do sistema enzimático metabolizador de medicamentos dependentes do citocromo P450 do fígado. Dado que a ondansetrona é metabolizada mediante enzimas dependentes deste sistema, os indutores ou inibidores destas enzimas podem alterar o *clearance* e, desta maneira, a meia-vida da ondansetrona. Com base nos dados disponíveis, não é recomendável nenhum ajuste de dose em pacientes que tomem estes medicamentos. Em seres humanos, a carmustina, o etopósido e a cisplatina não afetam a farmacocinética da ondansetrona. Não misturar na mesma seringa ou infusão outra medicação. Com a dexametasona administrar esta através de uma injeção lenta (em *bolus*) ou numa outra solução de infusão, nunca misture ondansetrona e dexametasona no mesmo soro.

POSOLOGIA: Pode ser diluído em cloreto de sódio 0,9%, glicose 5%, Ringer e manitol. *Quimioterapia e Radioterapia Emetogênica:* Ondansetrona 8 mg deve ser administrado como uma injeção endovenosa lenta imediatamente antes do tratamento ou oralmente uma a duas horas antes do tratamento, seguida de 8 mg de 12 em 12 horas por via oral. Para prevenir náuseas e vômitos tardios após as primeiras 24 horas, Ondansetrona deve ser continuado por via oral na dose de 8 mg duas vezes ao dia, por até cinco dias, após um curso de tratamento. *Quimioterapia altamente emetogênica: seguir os seguintes esquemas:* a) Uma dose única de 8 mg através de injeção endovenosa lenta imediatamente antes da quimioterapia. É mais usado para quimioterapia de baixa emetogenicidade. b) Uma dose de 8 mg através de injeção endovenosa lenta imediatamente antes da quimioterapia, seguida de duas doses endovenosas adicionais de 8 mg, duas e quatro horas após, ou através de uma infusão contínua de 1 mg/hora por até 24 horas. c) Uma dose única de 32 mg diluída em 50-100 ml de cloreto de sódio 0,9% ou de outro fluido de infusão compatível. A eficácia de ondansetrona em quimioterapia altamente emetogênica pode ser aumentada pela adição de uma dose única endovenosa de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona administrada antes da quimioterapia. *Em crianças:* endovenosa na dose de 5 mg/m² durante 15 minutos, imediatamente antes da quimioterapia, seguida de dose oral com comprimidos de 4 mg, 12 horas após. Pode-se continuar com 4 mg oralmente duas vezes ao dia, por até cinco dias, após o término de um tratamento.

EXCREÇÃO: Urina, na forma de metabólitos. Menos que 5% de dose endovenosa são recuperados na forma inalterada.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

OPRELVECINA

Uso adulto ou pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola com pó liófilo na dosagem de 5 mg.

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC. *Não congelar*.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Subcutânea (SC).

RECONSTITUIÇÃO: Reconstituído com 1 ml de água estéril para injeção (USP).

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: 3 horas: 2-8ºC ou temperatura ambiente (25ºC).

DESCRIÇÃO: A Oprelvecina é produzida em *Escherichia coli* por métodos de DNA recombinante. A oprelvecina é a denominação comum da IL-11 humana recombinante (rhIL-11). A atividade hematopoiética principal é a estimulação da megacariocitopoiese e a trombopoiese.

INDICAÇÃO: É indicado para a prevenção de trombocitopenia grave e na redução da necessidade de transfusões de plaquetas após quimioterapia mielossupressiva em pacientes com neoplasias malignas não mielóides com alto risco de trombocitopenia grave. A eficácia demonstrada em pacientes que tiveram trombocitopenia grave após ciclo de quimioterapia prévio.

CONTRA-INDICAÇÕES: Após quimioterapia mieloblativa. Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula.

REAÇÕES ADVERSAS: Astenia. Calafrios. Candidíase oral. Dermatite esfoliativa. Descoloração da pele. Diarréia. Dispnéia. Dor de cabeça. Dor óssea. Edema. Erupção. Febre. Febre neutropênica. Fibrilação atrial/*flutter*. Hemorragia ocular. Hipocalcemia. Mialgia. Mucosite. Náuseas. Nervosismo. Palpitações. Retenção de líquidos (leve a moderada). Rinite. Síncope. Taquicardia. Tontura. Vômitos.

POSOLOGIA: *Adultos:* 50 mcg/kg uma vez ao dia, SC (abdômen, coxa ou quadril). *Pediátrica:* 75-100 mcg/kg. Deve ser iniciada entre seis e 24 horas após o término da Quimioterapia e sendo utilizada até que a contagem de plaquetas pós-nadir seja acima de 50.000/mm³. Em ciclos de 10 a 21 dias. Devendo ser descontinuado pelo menos dois dias antes de iniciar ciclo seguinte.

EXCREÇÃO: Urina.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. Cálcio. Eletrólitos devem ser dosados se usar diuréticos.

OXALIPLATINA

Sigla: L-OHP.
Uso Adulto**.**

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo pó liófilo de cor branca na dosagem de 50 mg e 100 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (15º a 25°C). Evitar calor excessivo, proteger da luz e umidade. Conservar o frasco fechado.

RECONSTITUIÇÃO: *Solvente:* água para injeção ou glicose 5%. **50 mg:** 10-20 ml de solvente. **100 mg:** 20-40 ml de solvente.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Conservado no frasco original entre 2º a 8°C e utilizada dentro de 48 horas.

DILUIÇÃO: Quando diluído em 250 a 500 ml de glicose 5% (duas a seis horas).

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Temperatura ambiente: 24 horas.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL
Não administrar em injeção endovenosa direta.
Não misturar com outros medicamentos.
Inutilizar soluções com sinais de precipitação.

DESCRIÇÃO: Antimetabólito. Inibidor da síntese de DNA. Agente alquilante constituído por um átomo de platina unido a uma molécula de diamino-ciclohexano e a um radical oxalato (derivado DACH). Por via EV, 95% da dose injetada une-se a proteínas desde o quinto dia em diante. Tem uma fase de distribuição rápida seguida por outra de eliminação lenta, com uma meia-vida de 24 horas,

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

mesmo quando se podem detectar níveis residuais até três semanas depois da infusão.

INDICAÇÕES: Câncer colorretal metastático em associação às fluoropirimidinas. Oxaliplatina pode também ser administrada a paciente que não toleram fluoropirimidinas. Câncer de ovário.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade aos derivados da platina. Gravidez. Lactação. Leucócitos < 2.000/mm³. Plaquetas < 50.000/mm³.

REAÇÕES ADVERSAS: Não possui toxicidade hepática, cutânea ou local. Não produz alopecia. Diarréia (30% com monoterapia, mas em 80%-90% tratados com quimioterapia combinada). Ototoxicidade (rara) diferente da cisplatina. Toxicidade gastrintestinal: náuseas e vômitos (65% só com oxaliplatina e 90% quando for combinada fluorouracil e leucovorina) moderados a intensos se não for feita profilaxia antiemética. Toxicidade hematológica leve a moderada sobre neutrófilos e plaquetas, sendo a anemia e trombocitopenia mais comuns do que a neutropenia. Toxicidade neurológica: neuropatia sensorial periférica com disestesia distal nos membros e trato faringolaríngeo induzida ou exacerbada pelo frio, que em geral desaparece entre os ciclos de tratamento. Limitada à dose. Toxicidade renal: apenas 5% do tipo grau 1.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Não há interação com eritromicina, salicilato, paclitaxel, granisetrona e valproato de sódio, pois estes fármacos não deslocam a oxaliplatina de sua união com proteínas. Em associação com fluouracil e leucovorina, pode aumentar a toxicidade hematológica, o que em geral obriga a um reajuste de dose.

INCOMPATIBILIDADE: Fluorouracil. Cloreto de sódio. Material contendo alumínio. Trometanol.

POSOLOGIA: Usar sulfato de magnésio (lg) e gluconato de cálcio (lg) antes e após a infusão de oxaliplatina para diminuir os efeitos da neuropatia sensorial periférica (Proc ASCO 21: 624, 2002). Tratamento adjuvante de câncer colorretal metastático: Protocolo [J Gim Onc 18 (16): 2938, 2000]: Oxaliplatina: 85 mg/m², duas a seis horas, Dl. Leucovorina: 200 mg/m², duas horas, Dl e D2. Fluorouracil: 400 *mglm², bolus* ou uma hora, Dl e D2. Fluorouracíl: 600 mg/m² — Dl e D2 — infusão contínua de 22 horas. Repetir a cada duas semanas. Doze ciclos. *Adenocarcinoma ductal biliar/pancreático avançado:* gemcitabina 1.500 mg/m² em 10 mg/m²/min., seguida de oxaliplatina 85 mg/m² em duas horas, Dl. Repetir o ciclo a cada duas semanas (Proc ASCO 22: 1469, 2003). Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

EXCREÇÃO: Urina: 40% a 50% no espaço de 48 horas. 55% ao final de seis horas. Fecal: pequena (5% da dose ao final de 11 dias).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina.

OXICODONA, Cloridrato de

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Comprimido de liberação controlada de oxicodona (8h e 20 h) durante 12 horas na dosagem de 10 mg, 20 mg e 40 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (15-30ºC), protegido da luz e umidade.

BIODISPONIBILIDADE ORAL: Entre 60% e 87%.
Na mulher, a oxicodona alcança valores plásmaticos 25% mais altos do que no homem.

DESCRIÇÃO: A oxicodona é transformada em oximorfona por ação da enzima CY2D6 do citocromo P-450. A oxicodona é um derivado opióide puro, cuja principal ação terapêutica é a analgesia; em menor grau, exibe ações ansiolítica, euforizante e relaxante. Principal metabólito circulante: *noroxicodona*. A oxicodona produz depressão respiratória por redução da resposta dos centros respiratórios do tronco cerebral. Em doses inferiores àquelas necessárias para produzir analgesia, pode apresentar ação antitussígena em virtude de sua ação sobre o centro da tosse. Encontrada no leite materno. Ausência de efeito teto.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 45%.

INDICAÇÕES: Controle da dor moderada a severa, onde o uso de um analgésico opiáceo é apropriado durante mais de alguns dias.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Contra-indicado o uso de opiáceo. Íleo paralítico. Asma brônquica. Depressão respiratória.

REAÇÕES ADVERSAS: Apnéia. Astenia (6%). Cefaléia (7%). Choque. Constipação (23%). Depressão circulatória. Depressão do segmento ST. Depressão respiratória. Dor de cabeça. Flatulência. Hipotensão. Náuseas (23%). Parada respiratória. Prurido (13%). Secura da boca (6%). Sonolência (23%). Sudorese (5%). Vertigem. Vômito (12%).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Ácido acetilsalicílico, antiinflamatórios não-esteroidais (AINE), paracetamol:* podem ser administrados concomitantemente. *Analgésicos opióides mistos agonistas/antagonistas (pentazocina, nalbufina, butorfanol, buprenorfina):* administrar com precaução em pacientes que recebem ou tenham recebido tratamento com oxicodona, devido a possível redução do efeito analgésico e a precipitação de sintomas de abstinência. *Depressores do sistema nervoso central (sedativos, hipnóticos, anestésicos gerais, fenotiazínicos, antieméticos de ação central, tranqüilizantes, álcool):* recomenda-se iniciar a oxicodona com um terço ou a metade da dose habitual em pacientes em uso de fármacos depressores do sistema nervoso central (SNC), devido ao risco de depressão respiratória, hipotensão e sedação profunda. *Fármacos metabolizados pelo citocromo CYP2D6:* administrar com precaução, devido ao risco de bloqueio parcial da eliminação da oxicodona. *Fenotiazínicos:* risco de aumento da hipotensão (efeito aditivo). *Inibidores da monoaminoxidase (IMAO):* não foi observada interação com esta classe de fármacos. *Outros opióides:* potencialização da depressão do SNC, risco de depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda. *Relaxantes musculares:* potencialização do bloqueio neuromuscular e possível aumento da depressão respiratória.

POSOLOGIA: *Inicial:* sem ter recebido oxicodona antes: 10 mg/12 horas. Crescente conforme necessidade. Doses elevadas (acima de 60 mg) devem ser reduzidas gradativamente para se evitar os sinais e sintomas de abstinência no paciente fisicamente dependente.

SUPERDOSAGEM: Manifesta-se por depressão respiratória, sonolência progredindo a estupor ou coma, flacidez musculoesquelética, pele fria e pegajosa, pupilas contraídas, bradicardia, hipotensão e morte. Utilizar antagonistas opiáceos (naloxano ou nalmefeno).

EXCREÇÃO: Urina: oxicodona livre (19%). Oxicodona conjugada (50%). Oximorfona livre (0%). Oximorfona conjugada (14%).

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: 3,2 horas.

PACLITAXEL

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo solução incolor a ligeiramente amarelada nas dosagens de 30 mg (5 ml), 100 mg (17 ml), 150 mg (25 ml) e 300 mg (50 ml).

ARMAZENAMENTO: 2º a 8°C e ao abrigo da luz. Dependendo do laboratório poderá ser armazenado entre 15º a 30ºC.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua.

DILUIÇÃO: Cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Soluções física e quimicamente estáveis por até 27 horas em temperatura ambiente (25°C) e em condições de iluminação ambiente.

ESTRUTURA QUÍMICA:
4,10-diacetato-2-benzoato-13-éster de 5b, 20 epoxi-1,2-a-4,7-b-13-a-hexaidroxitax-11-eno-9-ona com (2R, 3S)-N-benzoil-3-fenil-isoserina.

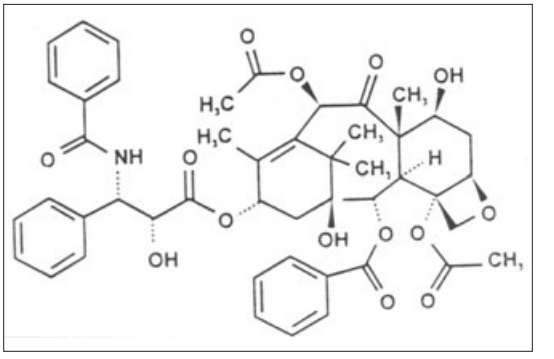


Fig. 11.48 — *Estrutura química do paclitaxel.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 89% a 98%.

MEIA-VIDA BIFÁSICA: *Inicial:* 16 a 20 minutos. *Terminal:* 6,5 a 8,5 horas.

IRRITANTE.

DESCRIÇÃO: Obtido por meio de processo semi-sintético do *Taxus brevifolia*. É um agente antimicrotúbulo que promove a união deste nos dímeros de tubulina, e os estabiliza por prevenir a despolimerização. Tal estabilidade origina a inibição da reorganização normal da rede de microtúbulos, que é fundamental para a interface e as funções mitóticas das células. Interrompe o ciclo celular na fase G_2 final ou na mitose. Deve-se evitar o contato da solução concentrada sem diluir e com equipamentos plásticos de cloreto de polivinil (PVC) utilizados para preparar soluções. Com o objetivo de minimizar a exposição da paciente ao plastificador DEHP di-(2-etil-hexil)ftalato, que pode ser desprendido da bolsa de infusão de PVC, a solução diluída deverá ser armazenada em garrafas (vidro, polipropileno) e administrada através de uma linha de propileno. Deve ser administrada com um filtro na linha, com uma membrana microporosa não maior de 0,22 mícron.

INDICAÇÕES: Tratamento de carcinoma metastático do ovário, após falha da quimioterapia de primeira linha ou subseqüente. Carcinoma mamário metastático. Câncer de cabeça e pescoço. Câncer de estômago. Câncer não de pequenas células e câncer de pequenas células de pulmão. Câncer de próstata. Câncer de bexiga. Sarcoma de Kaposi.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula (dispnéia, rubor, dor no peito e taquicardia: 2%) ou a outros medicamentos formulados em Cremophor EL (óleo de castor prolioxietilado). Gravidez. Lactação. Neutropenia basal (< 1.500/mm³).

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (em quase todos os pacientes). Alterações do paladar. Anemia (Hb < 11 g/dl) em 90% dos pacientes. Artralgia/mialgia (55%) transitórias. Ataxia. Aumento dos testes de função hepática: aumento de bilirrubina (8%), fosfatase alcalina (23%), TGO (16%) e TGP (33%). Bradicardia (12%) transitória. Cefaléia. Crises convulsivas. Diarréia (31%). Eletrocardiograma anormal (30%). Enterocolite neutropênica. Eritema maculopapular. Fadiga. Hipotensão (25%). Íleo paralítico. Leucopenia, trombocitopenia. Miopatia. Mucosite (dose-relacionada). Náuseas (59%). Neuropatia periférica dose-dependente, dose-limitante e cumulativa (62%) mais freqüente em doses maiores que 170 mg/m²: formigamento das mãos e dos pés, alterações motoras finas. Neutropenia grave (52%). Obstrução intestinal. Onicólise. Pancreatite (rara). Prurido. *Reações alérgicas:* hiperemia cutânea, hipotensão, dispnéia, taquicardia, urticária, sudorese, mialgia, febre e cefaléia. Taquicardia sinusal (19%). Visão turva. Vômitos (43%).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Em um estudo no qual administrou-se paclitaxel por infusão de 24 horas e cisplatina de 1 mg/minuto, a mielodepressão foi mais acentuada quando o paclitaxel foi administrado após a cisplatina do que a seqüência inversa (cisplatina após paclitaxel). *Cetoconazol:* pode inibir o metabolismo do paclitaxel. *Ciclofosfamida:* a mielossupressão é maior quando a ciclofosfamida éadministrada antes do pacl itaxel. *Dolantina e fenobarbital:* aceleram o metabolismo do paclitaxel, resultando em níveis plasmáticos mais baixos da droga. *Radioterapia:* o paclitaxel é um agente radiossensível. Relatos sugerem que os níveis plasmáticos de doxorrubicina (e seu metabólito ativo doxorrubicinol) podem aumentar quando a doxorrubicina for utilizada em associação com o paclitaxel.

INCOMPATIBILIDADE: Anfotericina B. Bolsas e equipos de PVC. Mitoxantrona.

PRÉ-MEDICADOS ANTES DO PACLITAXEL: 20 mg de dexametasona via oral administrados aproximadamente 12 e seis horas antes da administração do paclitaxel. 50 mg de difenidramina ou 25 a 50 mg de prometazina/EV, 30 a 60 minutos antes da quimioterapia e cimetidina (300 mg) ou ranitidina (50 mg)/EV, 30 a 60 minutos antes da quimioterapia.

POSOLOGIA: Observar sinais vitais na primeira hora da infusão. Pressão arterial 15/15 minutos. Administrar sob infusão após diluição. Infusão de três horas. *Câncer de ovário:* 135 mg/m², EV, durante 24 horas demonstrou ser efetiva em pacientes com carcinoma metastático de ovário, depois do fracasso da

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

primeira linha de tratamento, ou quimioterapias subseqüentes seguida no 2º dia de Cisplatina (75 mg/m² EV). Doses maiores com G-CSF ou sem ele têm produzido respostas similares a 135 mg/m². *Câncer de bexiga:* 200 mg/m² EV a cada três horas no 1º repetindo o ciclo a cada 28 dias seguindo o regime ITP. Ou, 175 mg/m² EV por três horas no 1º dia repetindo um ciclo de 21 dias seguindo o regime paclitaxel + carboplatina (ASC de 5-6, administrada depois do paclitaxel). Ou, Regime único de 250 mg/m² de paclitaxel EV por 24 horas no 1º dia repetindo o ciclo a cada 28 dias; ou 80 mg/m² EV semanalmente repetindo o ciclo a cada quatro semanas. *Câncer de mama:* Regime único de 175 mg/m², EV de 3 horas, a cada três semanas. Ou, 135 mg/m² EV por três horas no 1º dia iniciando uma hora após a vinorelbina (30 mg/m² no 1º e 8º dias) repetindo o ciclo a cada 28 dias. *Câncer de pequenas células de pulmão:* 200 mg/m² EV por uma hora no 1º dia repetindo o ciclo a cada 21 dias num regime de paclitaxel + carboplatina (ASC de 6) + etoposida (50 mg alternando com 100 mg por via oral no 1º - 10º dia). Ou, 80-100 mg/m² EV semanalmente por três semanas. Repetir o ciclo a cada 28 dias. *Câncer de não pequenas células de pulmão:* 175 mg/m², EV por três horas a cada três semanas num regime de paclitaxel + carboplatina (ASC de 6). Instituir 910 mg/m² de amifostina (Proc ASCO 21: 2774, 2002); Ou, 80 - 100 mg/m², EV, uma hora de infusão, semanalmente por três semanas. Repetindo o ciclo a cada 28 dias depois de uma semana de repouso. *Câncer cervical e do endométrio:* 175 mg/m² EV por três horas no 1º dia repetindo o ciclo a cada 21 dias. *Câncer de esôfago:* 250 mg/m² EV por 24 horas no 10 dia repetindo o ciclo a cada 21 dias. Recomenda-se o suporte de G-CSF. *Câncer de esôfago (estádio IV B):* 80 mg/m² EV semanal para pacientes com baixo índice de desempenho (Sem Oncol 26:106,1999). *Câncer de cabeça* e *pescoço:* 175 mg/m² EV por 3 horas no 1º dia repetindo o ciclo a cada 21 -28 dia seguindo o regime TIP ou TIC. Ou, 175-200 mg/m² EV por três horas no 1º dia repetindo o ciclo a cada 28 dias, seguindo o regime paclitaxel + carboplatina (ASC de 6) + G-CSF (5 mcg/kg/dia SC no 2º-12º dia). *Câncer de próstata:* 80 mg/m² EV semanalmente por três semanas. Repetir o ciclo a cada quatro semanas. *Sarcoma de Kaposi:* 135 mg/m² EV por três horas no 1º dia. Repetir o ciclo a cada 21 dias. *OBS.:* A toxicidade neurológica e hematológica aumenta com a dose, especialmente acima de 190 mg/m². Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção renal. Reduzir a dose em 50% se bilirrubina estiver entre 1,5 e 3 mg/dl e reduzir em 75% se bilirrubina maior que 3,0 mg/dl. Não aplicar se bilirrubina estiver> 5,0 mg/dl ou TGO > 180 mg/dl.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Eletrocardiograma.

PAMIDRONATO DISSÓDICO

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola com substância liofilizada na dosagem de 15 mg, 30 mg, 60 mg e 90 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (até 30ºC).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua. *Não* deve ser administrado em *bolus*.

RECONSTITUIÇÃO: 10 ml de água para injeção.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: 2-8°C: até 24 horas.
Tem ALTA afinidade pelo osso (endevenoso).

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 54%.

MEIA-VIDA: 48 horas.
Infusão lenta: 60 mg/hora (1 mg/min). 90 mg (duas horas), em 250 ml de solução de infusão (cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%).

ESTRUTURA QUÍMICA:

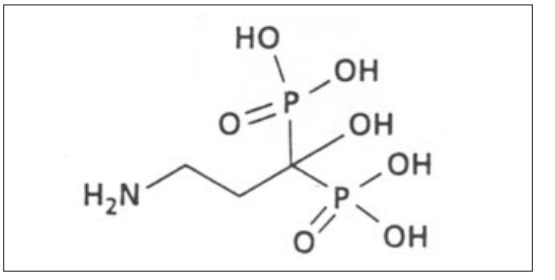


Fig. 11.49 — *Estrutura química do pamidronato dissódico.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

DESCRIÇÃO: Usado como pamidronato dissódico, pertence ao grupo dos bisfosfonatos e é um inibidor seletivo da reabsorção óssea e modulador do remodelamento ósseo, com características antiosteolíticas, anti-hipercalcêmicas e antiosteopênicas.

INDICAÇÕES: Doença óssea de Paget. Hipercalcemia induzida por tumor. Tratamento de condições associadas ao aumento de atividade osteoclástica: metástases ósseas predominantemente líticas e mieloma múltiplo.

CONTRA-INDICAÇÕES: Gravidez (com exceção nos casos de hipercalcemia com risco de vida). Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Lactação. Não administrar juntamente com soluções intravenosas que contenham cálcio e bifosfatos.

REAÇÕES ADVERSAS: Artralgia/mialgia. Cãibras musculares. Cefaléia. Diarréia. Dor óssea transitória. Febre nas primeiras 48 horas (> 10%). Hipocalcemia assintomática (> 10%). Hipofosfatemia (> 10%). Hipomagnesemia. Insuficiência cardíaca congestiva causada por sobrecarga hídrica (caso isolado). Linfocitopenia. Náuseas. Sinais e sintomas semelhantes à gripe (mal-estar, calafrios, fadiga, rubor, febre). Tontura. Vômitos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Em combinação com calcitonina em pacientes com hipercalcemia grave, resultando em efeito sinérgico de queda mais rápida do cálcio sérico. *Com vitamina D:* antagoniza os efeitos do pamidronato.

INCOMPATIBILIDADE: Soluções que contenham cálcio, como o Ringer.

POSOLOGIA: *Adultos e idosos: metástases ósseas predominantemente líticas e mieloma múltiplo:* 90 mg, infusão única a cada quatro semanas. Em pacientes com metástases ósseas que recebem quimioterapia a intervalos de três semanas: 90 mg a cada três semanas. Hipercalcemia induzida por tumor: 1) Reidratação com solução salina normal, antes ou durante o tratamento. 2) Segue abaixo tabela para dose total:

Tabela 11.14
Dose Total Recomendada para o Pamidronato Dissódico Conforme Cálcio Sérico Inicial

Cálcio Sérico Inicial		*Dose Total Recomendada (mg)*
Nmmol/Litro	*mg %*	
Até 3,0	Até 12,0	15-30
3,0-3,5	12,0-14,0	30-60
3,5-4,0	14,0-16,0	60-90
> 4,0		90

OBS.: Pacientes com insuficiência renal: 20 mg/hora.

SUPERDOSAGEM: Casos de superdosagem, com hipocalcemia (parestesia, tetania e hipotensão): infusão de gluconato de cálcio. A dose máxima para cada tratamento é de 90 mg.

EXCREÇÃO: Urina (47% a 55% de uma dose) em 72 horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. Uréia e creatinina. Eletrólitos séricos (sódio, potássio, cálcio e fósforo).

PENTOSTATINA

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frascos na dosagem de 10 mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa lenta por 20-30 minutos.

RECONSTITUIÇÃO: 5 ml de água estéril até uma concentração final de 2 mg/ml.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Temperatura ambiente: oito horas.

VESICANTE.

DESCRIÇÃO: Produto de fermentação de *Streptomyces antibioticus*. Inibe a enzima adenosina desaminase que resulta em acúmulo de desoxiadenosina e desoxiadenosina trifosfato (dATP). O dATP é citotóxico aos linfócitos. Não atravessa a barreira hematoencefálica.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 15%-25%.

INDICAÇÕES: Leucemia de células pilosas (tricoleucemia – *hairy cell*). Leucemia linfocítica crônica. Micose fungóide. Leucemia linfoblástica aguda.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Gravidez. Lactação. Crianças. Infecção ativa. Uso associado da fludarabina. *Clearance* de creatinina < 60 ml/minuto.

REAÇÕES ADVERSAS: Alterações pulmonares. Astenia. Cefaléia (relacionada à dose). Conjuntivite. Diplopia. Edema periférico. Elevações brandas de TGO, TGP e bilirrubina total e frações. Fadiga (relacionada à dose). Febre, calafrios, mialgias e artralgias. Fotofobia. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Letargia (relacionada à dose). Mielossupressão: leucopenia (limitada à dose e mais comum) e trombocitopenia. Náusea e vômito: comum. Ototoxicidade (rara): dor de ouvido, labirintite e zumbido. Reação de fotossensibilidade.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Alopurinol:* aumento do risco de erupções cutâneas. *Fludarabina:* esta associação causa toxicidade pulmonar fatal.

POSOLOGIA: 4 mg/m² EV a cada duas semanas. Ingesta hídrica de um litro de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5% no dia da administração, antes e depois da pentostatina. Administrar com precaução a pacientes com disfunção hepática. Não administrar se o *clearance* de creatinina estiver < 60 ml/min. Suspender a dose em casos de neutrófilos < 200 células/mm³. Se após 12 meses alcançar a remissão parcial interromper tratamento.

SUPERDOSAGEM: 20 a 50 mg/m² por ciclo: morte por grave toxicidade renal, hepática, pulmonar e sistema nervoso central (SNC).

EXCREÇÃO: Urina (90%).

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: Cinco a seis horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas. Uréia e creatinina. TGO, TGP, bilirrubina total e frações e atividade de protrombina (AP). *Clearance* de creatinina urinário. RX de tórax PA.

PREDNISONA

Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Comprimidos na dosagem de 5 mg, 20 mg e 50 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (abaixo de 30ºC), lugar fresco, seco e protegido da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: Muito alta.

MEIA-VIDA PLASMÁTICA: 3,4 a 3,8 horas.

DURAÇÃO DA AÇÃO: 1,25 a 1,5 dia.
Sofre biotransformação hepática, dando prednisolona, o metabólito ativo.

ESTRUTURA QUÍMICA:

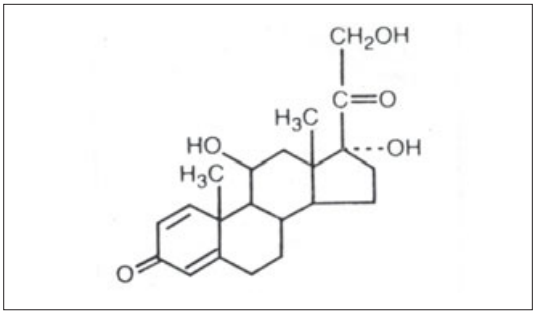


Fig. 11.50 — *Estrutura química da prednisona.*

INDICAÇÕES: Adjuvante no tratamento de neoplasias (hipercalcemia associada ao câncer. Leucemia aguda em crianças. Linfomas em adultos). Adrenocorticóide. Antiasmática. Antiinflamatória. Anti-reumática. Imunossupressora.

CONTRA-INDICAÇÕES: AIDS. Colite ulcerativa. Diabetes mellitus. Diverticulite. Doença cardíaca. Doença renal grave. Esofagite. Gastrite. Glaucoma de ângulo aberto. Gravidez. Hipersensibilidade aos glicocorticóides. Hipertensão. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Insuficiência hepática. Lactação. Osteoporose. Úlcera péptica.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

REAÇÕES ADVERSAS: Acne. Agravamento da diabetes. Agravamento dos sintomas de miastenia gravis. Atrofia cutânea. Aumento da pressão intra-ocular. Aumento de apetite. Catarata subcapsular posterior. Distúrbios menstruais. Edema. Eritema facial. Euforia. Glaucoma. Hepatomegalia. Hiperirritabilidade. Hiperglicemia. Hiperlipidemia. Hipertensão. Hipopotassemia. Insônia. Leucocitose. Miopatia. Náusea. Nervosismo. Osteoporose. Pancreatite crônica. Perfuração intestinal. Reações gastrintestinais. Retenção hídrica. Rubor. Trombocitose. Urticária. Vômito.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Agentes que induzem as enzimas hepáticas podem diminuir seu efeito:* Anfotericina B parenteral ou inibidores da anidrase carbônica podem causar hipopotassemia grave. Aumenta excreção dos salicilatos. Diminui os efeitos dos diuréticos e vice-versa. Medicamentos ou alimentos que contêm sódio podem causar edema e aumento da pressão arterial. *Mitotano:* suprime a função adrenocortical. *Anticoagulantes cumarínicos:* reajuste da dose. Estrógenos causa exacerbação dos efeitos do corticosteróide. *Hipoglicemiantes:* reajuste da dose dos hipoglicemiantes. *Álcool:* aumenta incidência ou gravidade das úlceras gastrointestinais.

POSOLOGIA: *Adultos e adolescentes:* 5-60 mg ao dia em tomada única ou em mais tomadas. *Crianças:* 140 mg a 2 mg/kg ao dia em três ou quatro tomadas.

EXCREÇÃO: Urina.

PROCARBAZINA, Cloridrato de

APRESENTAÇÃO: Cápsulas na dosagem de 50 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (25ºC) ao abrigo da umidade.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

ESTRUTURA QUÍMICA:
N-isopropil-alfa-(2-metilidrazino)-p-toluamida.

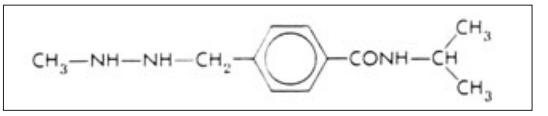


Fig. 11.51 — *Estrutura química do cloridrato de procarbazina.*

DESCRIÇÃO: A procarbazina produz uma inibição débil da monoaminoxidase (MAO). Seu mecanismo exato de ação não é conhecido, mas pensa-se que é similar ao dos agentes alquilantes e é específico da fase S do ciclo de divisão celular. Derivada da metil-hidrazina. Inibe a síntese do DNA, RNA e proteínas. Carcinogênica. Mutagênica. Teratogênica. Absorve-se no trato gastrintestinal. Atravessa a barreira hematoencefálica e metaboliza-se no fígado (a metabólito ativo).

MEIA-VIDA: É de 10 minutos.

INDICAÇÕES: Carcinoma broncogênico e linfocítico. Doença de Brell-Symmer. Linfoma de Hodgkin produzindo resposta parcial ou completa na maioria dos casos (estadios III e IV). Linfoma histiocítico. Linfomas cutâneo de células T (micose fungóide). Melanoma maligno. Mieloma múltiplo. Policitemia vera. Reticulose maligna. Tumores cerebrais.

CONTRA-INDICAÇÕES: A relação risco-benefício deverá ser avaliada na presença de alcoolismo ativo, diabetes mellitus, cefaléias graves ou freqüentes, epilepsia, infecção, parkinsonismo, doença cerebrovascular avançada e arritmias cardíacas. Disfunção hepática e renal grave. Feocromocitoma. Gravidez. Herpes-zóster. Lactação. Leucopenia severa ou trombocitopenia. Reações alérgicas na pele (interromper o tratamento). Varicela existente ou recente.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (raros e reversíveis). Anorexia. Casos raros de azoospermia. Crises convulsivas. Depressão da medula óssea: leucopenia, anemia e trombocitopenia. Distúrbios da função hepática (colestase ictérica). Distúrbios gastrintestinais. Distúrbios neurológicos (cefaléia, parestesias, neuropatia e ataxia). Fotofobia. Mucosite. Náuseas e vômitos. Perda de apetite. Reações alérgicas de pele (exantema, urticária, prurido).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Tabela 11.15
Interações Medicamentosas

Interação com	*Reações*
Álcool ou alimentos que contêm tiramina, tais como cerveja preta, queijo, bebidas fermentadas, banana, fígado de galinha, iogurte, baunilha e chocolate.	Náuseas, vômitos, depressão do SNC, cefaléia, crise hipertensiva, hemorragia intracraniana, rigidez de nuca.
Simpaticomiméticos (efedrina, isoproterenol, epinefrina, pseudo-efedrina).	Crise hipertensiva, tremores, palpitação, angina.
Levedopa, metildopa, reserpina, guanetidina.	Hipertensão.
Antidepressivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina).	Excitação do SNC, hiperpirexia, crises maníacas.
Dextrometorfano (presente em alguns antitussígenos).	Hiperpirexia, coma, morte.
Fluoxetina.	Coma, morte.
Hipoglicemiantes.	Acentua a hipoglicemia.
Anti-histamínicos (difenidramina, hidroxizina), barbitúricos, analgésicos opiáceos (meperidina), anti-hipertensivos, fenotiazinas.	Depressão do SNC, depressão respiratória.
Digoxina.	Diminuição dos níveis séricos da digoxina.

Referência: Bonassa EMA. Enfermagem em terapêutica oncológica. 2ª ed., São Paulo: Atheneu, 2000, p. 354.

POSOLOGIA: *Adultos:* 2 a 4 mg/kg/dia em uma ou várias ingestões, durante a primeira semana, seguidos de 4 a 6 mg/kg/dia até que sejam produzidas leucopenia, trombocitopenia ou a resposta máxima. *Manutenção:* 1 a 2 mg/kg/dia. *Dose pediátrica:* 50 mg/dia durante a primeira semana, seguidos de 100 mg/m^2/dia até que sejam produzidas leucopenia, trombocitopenia ou a resposta máxima. *Tumores cerebrais:* 60 mg/m^2 por via oral diariamente, durante 14 dias, como parte do regime PCV. *Obs.:* é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática. Não aplicar a dose se o *clearance* de creatinina estiver < 30 ml/min.

EXCREÇÃO: Urina (45% a 70%) e 30% por via respiratória (como metano e dióxido de carbono).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. *Clearance* de creatinina urinário.

PROMETAZINA, Cloridrato de

APRESENTAÇÃO: Comprimidos na dosagem de 25mg. Ampolas na dosagem de 50mg (2ml).

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (abaixo de 30ºC), proteger da umidade (comprimidos) e proteger da luz (ampolas).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa lenta. Intramuscular (IM). Via oral (VO). *OBS.:* Subcutânea e/ou intra-arterial *não* deve ser utilizada.

ESTRUTURA QUÍMICA:

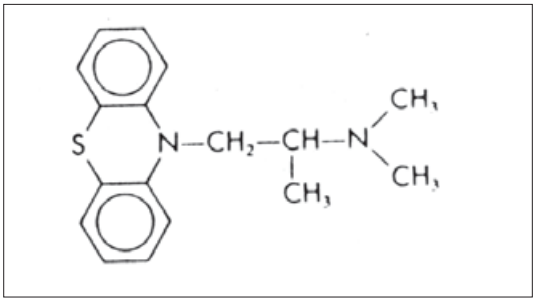


Fig. 11.52 — *Estrutura química do cloridrato de prometazina.*

DESCRIÇÃO: É um derivado etilamino da fenotiazina. Bloqueia os efeitos espasmogênicos e congestivos da histamina ao competir com esta pelos receptores H_1 nas células efetivas e evita, mas não reverte, as respostas mediadas somente pela histamina. Como antiemético, atua por inibição da zona disparadora quimiorreceptora medular. Como anti-histamínico, ele age por antagonismo competitivo, mas não bloqueia a liberação de histamina. Concentra-se nos órgãos de eliminação: fígado, rins e intestinos Tem um efeito antimuscarínico central no órgão vestibular (antivertiginoso). Sofre extensa biotransformação hepática. Atravessa a barreira hematoencefálica e a placentária.

INÍCIO DA AÇÃO: *EV:* três a cinco minutos. *IM ou Oral:* 20 minutos.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

DURAÇÃO DA AÇÃO: Quatro a seis horas

MEIA-VIDA PLASMÁTICA: Cerca de sete horas.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: > 90%.

INDICAÇÕES: Antiemético. Anti-histamínico H_1. Potencialização de analgésicos. Pré-anestesia. Profilaxia e tratamento de cinetose. Reações anafiláticas e alérgicas.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros derivados fenotiazínicos. Gravidez (principalmente nos três primeiros meses de gestação). Lactação. Disfunção hepática e/ou renal. Pacientes com apnéia noturna. Glaucoma de ângulo fechado. Pacientes com risco de retenção urinária ligada a distúrbios uretroprostáticos. Portadores de discrasias sangüíneas. Prematuros, recém-nascidos e crianças com menos de três meses.

REAÇÕES ADVERSAS: Bradicardia ou taquicardia. Congestão nasal. Constipação. Disúria. Excitação. Fadiga. Fotossensibilidade. Hipertensão ou hipotensão (mais comum na forma injetável). Inquietude. Irritabilidade contínua e não habitual. Leucopenia, trombocitopenia e agranulocitose (raras). Náuseas. Nervosismo. Pesadelos contínuos. Retenção urinária. Secura nasal e de garganta. Sonolência (mais comum). Vertigens. Visão turva. Vômitos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: As anfetaminas diminuem seu efeito estimulante quando utilizadas simultaneamente com fenotiazinas. As fenotiazinas podem abaixar o limiar para as crises convulsivas, razão pela qual pode ser necessário ajustar a dose de anticonvulsivantes. O ipratrópio, amantadina, os anti-histamínicos e antimuscarínicos podem aumentar os efeitos antimuscarínicos. O uso com antitireóideos pode aumentar o risco de agranulocitose. O uso de antiácidos ou antidiarréicos pode inibir a absorção de flufenazina. O uso simultâneo de quinidina pode originar efeitos cardíacos aditivos. Os antidepressivos tricíclicos intensificam os efeitos antimuscarínicos. Os antimuscarínicos, antidiscinésicos ou anti-histamínicos podem intensificar os efeitos colaterais antimuscarínicos (confusão, alucinações, pesadelos). Os bloqueadores beta-adrenérgicos originam uma concentração plasmática elevada de cada medicação. Os efeitos antiparkinsonianos da levodopa podem ser inibidos pelo bloqueio dos receptores dopaminérgicos no cérebro.

INCOMPATIBILIDADE: Alopurinol. Aminofilina. Cefepima. Contrastes. Fenobarbital. Furosemida. Heparina. Hidrocortisona. Metotrexato. Penicilina G. Tiopental.

POSOLOGIA: Usar cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5% quando administrar endovenosa. *Adultos: Anti-histamínico:* 12,5 mg quatro vezes ao dia, antes das refeições ou ao deitar-se, ou 25 mg ao deitar-se, conforme necessidades. *Antiemético:* 25 mg inicialmente e depois, 12,5 mg a 25 mg cada quatro ou seis horas, conforme necessidade. *Dose máxima:* até 150 mg/dia. *Pediátricas: Anti-histamínico:* 0,125 mg/kg a cada quatro ou seis horas. Maior que 2 anos: Antiemético: 0,25 a 0,5 mg/kg a cada quatro ou seis horas. *OBS.:* O uso em recém-nascidos não é recomendado.

SUPERDOSAGEM: Sinais de superdosagem: torpor, instabilidade, sonolência grave, dispnéia, espasmos musculares, inquietude, tremor de mãos, taquicardia e rubor. Podem aparecer tinido ou zumbido de ouvidos.

EXCREÇÃO: Urina.

QUINUPRISTINA + DALFOPRISTINA

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo pó liófilo na dosagem de quinupristina (150 mg) e dalfopristina (350 mg).

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC.

DESCRIÇÃO: Trata-se de antibióticos estreptogramínicos que possuem, in vitro, atividade bacteriostática individual contra bactérias Gram-positivas. Os dois componentes apresentam-se na proporção de 30% de quinupristina e 70% de dalfopristina; deste modo, atuam sinergicamente, sendo a ação farmacológica de ambos superior à de cada um individualmente. Além disto, os metabólitos de ambos os fármacos também possuem atividade antimicrobiana. A quinupristina + dalfopristina é uma associação bactericida com atividade *in vitro* contra espécies de *Staphylococ-*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

cus e estreptococos meticilina-sensíveis, sendo por outro lado, bacteriostático contra *Enterococcus faecium*, podendo atingir a atividade antibacteriana quando utilizada em associação com os agentes que atuam em nível de parede bacteriana (ampicilina e amoxicilina). Seu mecanismo de ação difere do das outras classes de agentes antibacterianos, tais como beta-lactâmicos, aminoglicosídeos, glicopeptídicos, quinolônicos, macrolídeos, lincosamídeos e tetraciclinas. Não há resistência cruzada com estes agentes. A quinupristina + dalfopristina pode ser associada aos antimicrobianos contra Gram-negativos em infecções mistas, em caso de suspeita ou confirmação de patógenos Gram-negativos. O espectro da atividade antibacteriana *in vitro* da quinupristina + dalfopristina inclui *Corynebacterium jeikeium*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus hominis*, *Van A Staphylococcus saprophyticus*, *Van B Staphylococcus simulans*, *Lysteria monocytogenes*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* meticilina-sensíveis.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: É de aproximadamente 55% a 78% para a quinupristina, e de 11% a 26% para a dalfopristina.

ESTRUTURA QUÍMICA:

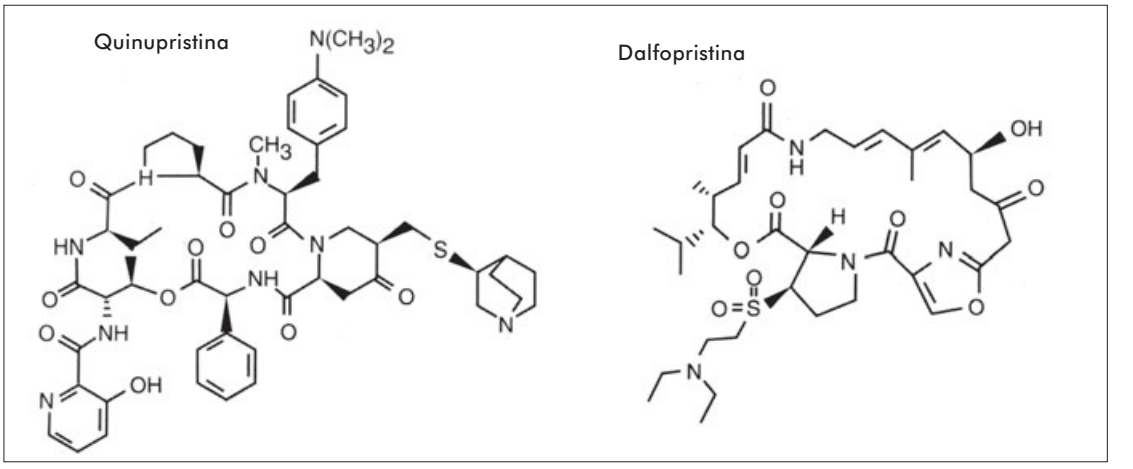


Fig. 11.53 — *Estrutura química da quinupristina e dalfopristina.*

INDICAÇÕES: Infecções causadas por bactérias Gram-positivas sensíveis, quando estiver indicada a terapia intravenosa.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidades conhecidas à quinupristina, à dalfopristina, ou a outras enteroptograminas (pristinamicina ou virginiamicina).

REAÇÕES ADVERSAS: As principais reações adversas compreendem inflamação (42%), dor (40%), edema (17,3%) e reações no ponto de infusão (13,4%), tromboflebite (2,4%), náusea (4,6%), diarréia (2,7%), vômito (2,7%), dores torácicas, febre, flebite, constipação, dispepsia, cefaléia (1,6%), prurido (1,5%), pancreatite, enterocolite pseudomembranosa, estomatites, gota, edema periférico, artralgia, mialgia, ansiedade, confusão, vertigens, insônia, parestesias, vasodilatação, dispnéia, exantema maculopapuloso, urticária, hematúria, vaginite. Mais raramente registraram-se hiponatremia, anorexia, hipotensão, taquicardia, icterícia, hepatite e faringite.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A quinupristina + dalfopristina inibe significativamente a atividade da isoenzima citocromo P-450 3A4 e o metabolismo CYP3A4 da ciclosporina A, midazolam, nifedipina e terfenadina. Assim, a administração concomitante com ciclosproina, nifedipina e midazolam causa aumento dos níveis plasmáticos destas últimas. Não se observa antagonismo na associação de quinupristina + dalfopristina com aztreonam, cefotaxima, ciprofloxacino, e gentamicina contra *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa*, aminoglicosídeos, beta-lactâmicos, glicopeptídeos, quinolonas, tetraciclinas e cloranfenicol contra *Enterococcus* e *Staphylococcus*. Recomenda-se administrar unicamente por infusão lenta.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

INCOMPATIBILIDADE: Cloreto de sódio 0,9%.

POSOLOGIA: Por infusão endovenosa (glicose 5%), a dose recomendada é 7,5 mg/kg de peso a cada oito ou 12 horas, administrada através de cateter venoso central em solução glicosada a 5%, durante um período de 60 minutos. A recomendação para infecções cutâneas complicadas é de 7,5 mg/kg a cada 12 horas durante sete dias; pneumonia nosocomial: 7,5 mg/kg a cada oito horas, durante 10 dias; infecções causadas por *Enterococcus faecium* vancomicina-resistentes: 7,5 mg/kg a cada oito horas, dependendo a duração do tratamento do sítio de infecção; infecções causadas por *Staphylococcus aureus* (incluindo cepas meticilina-sensíveis e meticilina-resistentes): 7,5 mg/kg a cada oito horas, dependendo a duração do tratamento do sítio de infecção. Deve-se evitar a administração conjunta com medicamentos metabolizados pelo sistema enzimático citocromo P-450 3A4 e que podem provocar prolongamente do intervalo QTc, tais como terfenadina, astemizol, cisaprida, disopiramida, quinidina e lidocaína. Não é necessário realizar modificações nas doses de quinupristina + dalfopristina administradas a pacientes com insuficiência renal e em obesos. Recomenda-se reajustar as doses em pacientes com insuficiência hepática. Observou-se, durante o tratamento com quinupristina + dalfopristina, um aumento da bilirrubinemia, possivelmente devido à competição entre estes fármacos e a bilirrubina pelos mecanismos de eliminação. A quinupristina e a dalfopristina são os principais componentes ativos circulantes no plasma. O metabolismo destes fármacos é importante e independente do citocromo P-450 e da glutationa trasnferase.

EXCREÇÃO: A principal via de eliminação é fecal; somente 15% da dose de quinupristina e 19% da dose de dalfopristina são eliminadas por via renal

RALTITREXATO

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada na dosagem de 2 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura abaixo de 25°C a protegido da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua de 15 minutos.

RECONSTITUIÇÃO: Retirar o frasco-ampola do cartucho somente no momento da reconstituição do produto. 4 ml de água estéril para injeções.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: 2-8ºC: 24 horas. *Não* necessita ser protegido da luz.

CITOTÓXICO.

ESTRUTURA QUÍMICA:
N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolina-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-ácido glutâmico.

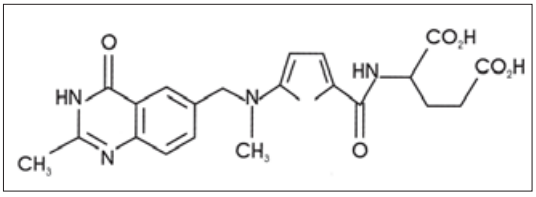


Fig. 11.54 — *Estrutura química do raltitrexato.*

DESCRIÇÃO: Trata-se de um antimetabólito análogo dos folatos, que possui ação inibitória sobre a enzima timidilato sintetase, bloqueando de modo direto a conversão da TDP (timidina difosfato) em TTP (timidina trifosfato), com conseqüente bloqueio da síntese de DNA e produção de morte celular. A penetração da molécula do fármaco na célula é realizada por meio de um transportador de folato reduzido. Uma vez no citoplasma, o raltitrexato sofre a adição de uma cadeia de poliglutamato por ação da enzima folil-poliglutamato sintetase. Esta modificação impede sua saída da célula e incrementa sua afinidade pela timidilato sintetase, aumentando assim a duração da inibição da síntese do DNA. Menos tóxico em pacientes idosos. Sua toxicidade é semelhante à do fluorouracil, porém menos freqüente (J Clin Oncol 16: 2943, 1998).

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 93%.

INDICAÇÕES: Tratamento paliativo do câncer colo-retal avançado, quando fluorouracil e leucovorina não são tolerados ou indicados. Câncer de mama. Câncer não de pequenas células de pulmão.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Não deve ser administrado em crianças. Pacientes com insuficiência renal grave. Pacientes com depressão da medula óssea.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia parcial. Alteração do paladar. Anorexia (27%). Artralgia. Astenia (42%). Cefaléias (7%). Celulite. Conjuntivite. Constipação. Desidratação. Diarréia (37%) sendo severa em 2%. Dispepsia. Dor (8%). Dores abdominais (23%). Edema periférico. Elevações de TGO (13%) e TGP (16%) reversíveis. Aumento também de fosfatase alcalina. Erupções. Estomatites. Febre (20%). Hiperemia cutânea e prurido. Hipertonia. Infecção (5%). Leucopenia (23%), anemia (19%) e trombocitopenia (4%). Mucosite severa em 12%. Náuseas (57%). Sudorese. Úlceras bucais. Vômitos (35%. Severos em 12%).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Leucovorina, ácido fólico ou preparações vitamínicas contendo esses agentes, não devem ser usados imediatamente antes ou durante a administração do raltitrexato, porque podem interferir em sua ação.

POSOLOGIA: 3 mg/m² de superfície corporal, por via endovenosa, em uma única infusão de volume total não maior do que 50 ml a 250 ml, podendo ser dissolvida em Cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%, em 15 minutos, a cada três semanas. Devem evitar-se doses maiores dado ao aumento da toxicidade, com risco de êxito letal. Na eventualidade de aparição de efeitos adversos, deve-se esperar a resolução dos sintomas antes de uma nova administração. em alguns casos a dose deve ser reduzida em cerca de 25% (pacientes que apresentem toxicidade hematológica grau 3 da OMS – com trombocitopenia e neutropenia –, ou pacientes que apresentem toxicidade gastrintestinal grau 2 da OMS – com diarréia ou mucosite). ou em cerca de 50% (pacientes que apresentem toxicidade hematológica grau 4 da OMS – com trombocitopenia e neutropenia). ou suspender de modo definitivo em pacientes que apresentem toxicidade gastrintestinal grau 4 da OMS – com diarréia ou mucosite – ou toxicidade hematológica grau 4 da OMS associada com toxicidade gastrintestinal grau 3 da OMS. Não é aconselhável aumentar a dose de 3 mg/m².

Tabela 11.16
Modificação da Dose na Presença de Insuficiência Renal

Depuração de Creatinina	*Dose como % de 3mg/m²*	*Intervalo Posológico*
> 65 ml/min.	Dose completa	A cada três semanas
55 a 65 ml/min.	75%	A cada quatro semanas
25 a 54 ml/min.	50%	A cada quatro semanas
< 25 ml/min.	Sem tratamento	Não aplicável

Obs.: Não é recomendada a administração nos casos de insuficiência hepática grave, icterícia clínica ou hepatopatia descompensada.

EXAMES SOLICITADOS ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO E A CADA TRATAMENTO SUBSEQÜENTE: Hemograma completo (Leucometria global > 4.000/mm³, neutrófilos > 2.000/mm³). Plaquetas (>100.000/mm³). TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. *Clearance* de creatinina urinária.

RANITIDINA, cloridrato de

Uso adulto.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente.

APRESENTAÇÃO: Comprimidos na dosagem de 150 mg e 300 mg. Ampolas na dosagem de 50 mg (2 ml).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via Oral (VO). Endovenosa sob infusão contínua de 15 minutos. Intramuscular (IM).
É quatro a 13 vezes mais potente que a cimetidina em antagonizar a secreçao gástrica estimulada pela pentagastrina.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 15%.

DESCRIÇÃO: Antagoniza a ação da histamina por bloqueio competitivo e seletivo dos receptores H_2. Atravessa a barreira placentária e é excretada no leite materno. Absorve-se bem e rapidamente (50% aproximadamen-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

te de uma dose oral) no trato gastrointestinal. Sua união às proteínas é baixa e metaboliza-se no fígado. A duração da ação basal e estimulada é de até quatro horas, e noturna até 12 horas.

INDICAÇÕES: Úlcera duodenal. Úlcera gástrica. Síndrome de Zollinger-Ellison. Tratamento de hemorragias esofágicas e gástricas com hipersecreção e profilaxia da hemorragia recorrente em pacientes com úlcera sangrante. Esofagite péptica. No pré-operatório de pacientes com risco de aspiração ácida (síndrome de Mendelson).

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade à droga. Sua prescrição deve ser evitada durante a gravidez e o período de lactação. A relação risco-benefício deverá ser avaliada na disfunção hepática ou renal. A ranitidina não deve ser utilizada para corrigir dispepsias, gastrite nem incômodos menores.

REAÇÕES ADVERSAS: São raras e de escassa importância. Cefaléias ou erupção cutânea transitória, vertigem, constipação, náuseas. Em alguns casos foram observadas reações de tipo anafilático (edema angioneurótico, broncoespasmo). Não causa ginecomastia e nem impotência.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A ranitidina pode aumentar o pH gastrintestinal, por isso sua administração simultânea com cetoconazol pode produzir uma redução marcada da absorção deste. Reduz a absorção do diazepam. Aumenta as concentrações plasmáticas do diltiazem. Interage com fentanil, metoprolol, midazolam, nifedipina, teofilina e warfarina. Antiácidos altemente potentes, propantelina e outros anticolinérgicos podem diminuir sua absorção.

POSOLOGIA: Em adultos a dose usual é de 150 mg por via oral, duas vezes ao dia, ou uma dose única de 300 mg à noite. Esta dose deverá ser mantida durante quatro a seis semanas, mas pode ser suspensa antes, se o tratamento for efetivo. Na síndrome de Zollinger-Ellison, a dose inicial é de 150 mg, três vezes ao dia; se for necessário, a dose pode ser aumentada até um máximo de 900 mg/dia. Na prevenção da síndrome de Mendelson, ministrar uma dose oral de 150 mg, duas horas antes da anestesia geral. Endovenosa: de forma lenta (mais de 15 minutos) 50 mg no Cloreto de sódio 0,9%, ou então numa infusão à razão de 15 mg/hora, durante duas horas, que pode repetir-se, em casos graves, a cada seis ou oito horas.

DURAÇÃO DE AÇÃO: Basal e estimulada: até quatro horas. Noturna: até 12 horas.

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: Via oral: 2,5 a 3 horas. *Via parenteral:* 2 a 2,5 horas.

EXCREÇÃO: Elimina-se por via renal (30% de uma dose oral e 68% a 79% de uma dose parenteral são eliminados inalterados em 24 horas). Excretada pelo leite materno.

RITUXIMAB

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo solução incolor isenta de conservantes na dosagem de 100 mg (10 ml) e 500 mg (50 ml).

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua.

RECONSTITUIÇÃO: Cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5% (1 a 4 mg/ml). Inverter o frasco vagarosamente, evitando a formação de espuma.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Temperatura ambiente: 12 horas. 2-8ºC: 24 horas.
Permanece detectável três a seis meses após o término do tratamento.
Controle da pressão arterial (a cada 30 minutos na primeira infusão e a cada uma hora em infusões subseqüentes).

DESCRIÇÃO: Rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico camundongo/humano que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD 20. Este antígeno está localizado nos linfócitos pré-B e linfócitos B maduros. Ele é encontrado em mais de 95% de todas as células B dos linfomas não-Hodgkin (LNH). A contagem de células B periféricas apresentou queda abaixo do valor normal após a primeira dose para, após seis meses, recu-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

perar os valores normais e, finalmente, normalizar-se depois de nove a 12 meses de terminado o tratamento.

INDICAÇÕES: Tratamento dos linfomas não-Hodgkin (LNH) indolentes de células B, CD 20+, que não tenham respondido ou quando a doença tenha progredido durante ou após pelo menos um tratamento padrão contendo agente alquilante.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Hipersensibilidade às proteínas murinas. Gravidez. Lactação. Crianças.

REAÇÕES ADVERSAS: Arritmias cardíacas. Artralgia. Aumento de LDH. Bradicardia. Cefaléia. Conjuntivite. Depleção de células B. Dispepsia. Distúrbios lacrimais. Disúria e hematúria. Dor no local da infusão. Dores ósseas. Edema facial. Edema periférico. Fadiga. Febre. Hiperglicemia. Hipertensão. Hipertonia muscular. Hiperuricemia. Hipocalcemia. Hipotensão. Hipotensão ortostática. Insônia. Irritação na garganta. Linfadenopatia. Mialgia. Mielodepressão pouco freqüente. Náusea. Nervosismo. Neurite. Perda de peso. Perda do paladar. Sudorese noturna. Taquicardia. Vasodilatação. Vermelhidão. Bronconstrição e aumento da suscetibilidade a infecções não-oportunistas. Incidência maior de reações adversas graves (graus 3 - 4) em pacientes com alta carga tumoral (diâmetro > 10 cm). Síndrome de liberação de citoquinas (dispnéia grave, broncoespasmo, hipóxia, febre, tremores, urticária e angioedema). Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Desconhecidas.

POSOLOGIA: Pré-medicação com corticosteróides 375 mg/m², uma vez por semana, por quatro semanas. *Primeira infusão:* 50 mg/hora; posteriormente aumentada em 50 mg/h a cada 30 minutos, até o máximo de 400 mg/h. *Infusões subseqüentes:* Iniciadas 100 mg/h, e acrescentar 100 mg/h a cada 30 minutos, até o máximo de 400 mg/h. *Obs.:* não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, Atividade de protrombina (AP). Uréia e creatinina. Fosfatase alcalina. Glicose. LDH. Ácido úrico. RX tórax PA. EAS + PHQ.

TALIDOMIDA

Uso adulto e crianças (ainda em estudo).

APRESENTAÇÃO: Cápsulas de 50 mg.

ARMAZENAMENTO: Local fresco e seco. Proteger da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

DESCRIÇÃO: Fármaco sintético pertencente à família química das piperidinadionas. Foi descoberta a capacidade da talidomida de inibir a produção do chamado fator de necrose tumoral (NTF-a). Teratogênica.

HISTÓRICO: Em 1954 a Alemanha desenvolve droga destinada a controlar a ansiedade, tensão e náuseas e em 1957 a droga passa a ser comercializada em 146 países. Em 1958 começa a comercialização no Brasil. Em 1960 descobertos os efeitos teratogênicos provocados pela droga quando consumida por gestantes: durante os três primeiros meses de gestação interfere na formação do feto, provocando a focomelia (aproximação/encurtamento dos membros junto ao tronco, tornando-os semelhantes aos de focas). Em 1961 a droga é retirada de circulação em todos os países, à exceção do Brasil. Têm início processos indenizatórios em diversos países. No Brasil somente em 1965 que foi retirada de comercialização. Em 1965 médico israelense descobre efeitos benéficos da droga no tratamento da hanseníase. Com isso, volta a ser comercializada. Em 1982 após várias manifestações que sensibilizaram a mídia, o governo brasileiro se obriga a sancionar a Lei 7.070, de 20 de dezembro de 1982. Tal lei concede pensão alimentícia vitalícia, que varia de meio a quatro salários, de acordo com o grau de deformação, levando-se em consideração quatro itens de dificuldade: alimentação, higiene, deambulação e incapacidade para o trabalho. Já em 1992 surge a ABPST (Associação Brasileira dos Portadores da Síndrome da Talidomida) para defender os direitos das vítimas da talidomida, muitas das quais simplesmente nem recebiam as pensões a que

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

tinham direito. E em 1994 é publicada a primeira Portaria que proíbe o uso da talidomida para mulheres em idade fértil.

INDICAÇÕES: Tratamento das manifestações cutâneas de eritema nodoso leproso (ENL) com aprovação pelo FDA. Estudos de fase I e II no tratamento de mieloma múltiplo refratário a quimioterapia, câncer de mama, cânceres primários do sistema nervoso central (SNC), câncer de próstata, câncer colorretal, câncer pancreático, melanoma maligno avançado, câncer hepatocelular, câncer de ovário, câncer de células renais, câncer de pulmão, síndrome mielodisplásica e sarcoma de Kaposi.

CONTRA-INDICAÇÕES: Gravidez. Lactação. Homens devem usar preservativos de látex em relações sexuais já que a talidomida pode estar presente no sêmen.

REAÇÕES ADVERSAS: Constipação (mais comum). Diminuição da libido. Edemas periféricos. Efeito teratogênico (mais grave): membros ausentes ou defeituosos, hipoplasia ou ausência de ossos, paralisia facial, orelhas ausentes ou pequenas, olhos ausentes ou retraídos, defeitos cardíacos congênitos e anormalidades gastrointestinais e renais. Período gestacional de maior risco é sua administração entre os dias 37 e 57 de gestação. Fadiga, hipotensão ortostática e tontura. Neuropatia periférica: entorpecimento, formigamento e dor nos pés ou mãos. Exposição anterior a agentes neurotóxicos aumenta o risco de ocorrência. *Rash* cutâneo maculopapular, urticária e pele seca. Sedação. Síndrome de Stevens-Johnson. Síndrome febril. Vertigem. Vômitos. Xerodermia.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Álcool:* o efeito sedativo da talidomida é intensificado. *Barbitúricos, clorpromazina e reserpima:* o efeito sedativo da talidomida é intensificado.

POSOLOGIA: Orientar as mulheres com potencial de engravidarem para praticar duas formas de controle contraceptivo durante todo o tratamento com talidomida: um altamente eficaz (DIU, anticoncepcionais orais, vasectomia do parceiro) e outro adicional de barreira (preservativo de látex, diafragma). *Mieloma múltiplo refratário:* 200-800 mg VO diariamente (N Engl J Med 34: 1565-1571, 1999).

EXCREÇÃO: Urina.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas. Beta-HCG em mulheres antes de se iniciar o uso da talidomida.

Bibliografia: 1) Proc ASCO 22: 2907, 2003. **2)** Proc ASCO 22: 2895, 2003. **3)** Proc ASCO 22: 1407, 2003. **4)** Proc ASCO 22: 451, 2003. **5)** Proc ASCO 22: 865, 2003.

TAMOXIFENO, Citrato de

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Comprimidos de cor branca nas dosagens de 10 mg e 20 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (até 30ºC), lugar fresco e seco, protegido da luz e o calor.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).
MEIA-VIDA: Sete a 14 dias.
Geralmente produz uma resposta objetiva em quatro a 10 semanas de tratamento, mas pode necessitar de vários meses em pacientes com metástase no osso.

ESTRUTURA QUÍMICA:
(Z)-2-[p-(1,2-difenil-1-butenil) fenoxi]-N,N-dimetiletilamina.

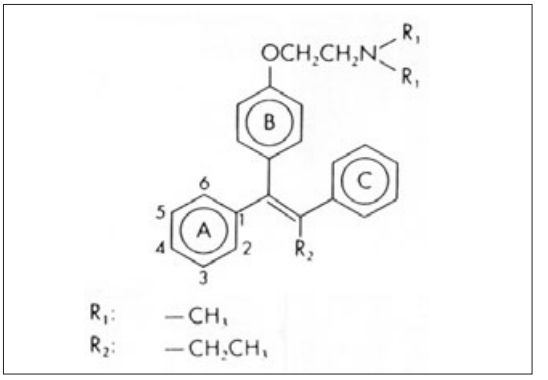


Fig. 11.55 — *Estrutura química do citrato de tamoxifeno.*

DESCRIÇÃO: Antiestrogênio não esteróide que também possui um débil efeito estrogênio. O mecanismo exato de sua ação antineoplásica não é conhecido, mas pode estar relacionado com seu efeito antiestrogênio. Bloqueia a captação de estradiol. Pode induzir a ovulação em mulheres que não ovulam estimulando a liberação de hormônio da gonadotropina no hipotálamo, que por sua vez estimula a liberação das gonadotropinas na

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

hipófise. Metaboliza-se no fígado, dando vários metabólitos, sendo o N-desmetiltamoxifeno o principal.

INDICAÇÕES: Carcinoma de mama avançado em mulheres pós-menopáusicas e como coadjuvante da quimioterapia no tratamento do câncer mamário depois da mastectomia. Parece ser efetivo no tratamento de lesões benignas das mamas, tumores desmóides, ginecomastia, enxaqueca, carcinoma hepatocelular, dislipidemias, anovulação, oligospermia, câncer pulmonar de pequenas células, metástases ósseas de câncer de pulmão, mastalgia, melanoma metastático, meningioma, hipertrofia do miométrio, carcinoma ovariano, profilaxia da osteoporose em mulheres menopausadas, carcinoma de ovário, adenocarcinoma pancreático, fibrose retroperitoneal e metástases de tumores sólidos.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Não ingerir antiácidos uma ou duas horas antes ou depois de tomar o tamoxifeno. Pacientes trombocitopênicos e leucopênicos.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Asma. Catarata. Cirrose e necrose hepatocelular. Com incidência de 10% a 20% pode provocar: asfixias, náuseas, vômitos e aumento de peso (efeito estrogênico). De forma menos freqüente: alterações do ciclo menstrual, cefaléias, erupção cutânea, hemorragia ou fluxo vaginal, dor nos ossos e confusão. De incidência relacionada com doses elevadas: visão turva (retinopatia). Depressão. Dislipidemias e deficiência vitamínica. Dor de cabeça. Fibrose pulmonar. Hipercalcemia. Leucopenia e anemia infreqüentes (5% a 10%). O tamoxifeno induz a ovulação, razão pela qual aumenta o risco de gravidez. Ondas de calor ou fogachos (25% a 30%), a fluoxetina, 20 mg por dia, diminui a incidência de fogachos (Proc ASCO 20: 199a, 2001). Pouco tempo antes do início do tratamento, pode ser provocado um aumento temporal e grave da dor no tumor ou nos ossos, mas regride com o tratamento continuado. Reduz os níveis plasmáticos de antitrombina III e colesterol (especialmente para o LDL). Tonturas. Trombocitopenia. Tromboembolismo em terapias combinadas. Uso prolongado: aumenta risco de câncer de endométrio. Vasculite. Vertigens.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Anticoagulantes dicumarínicos usados simultaneamente parecem levar a um risco aumentado do alongamento dos parâmetros do coagulograma. Digoxina parece ter a concentração plasmática elevada após o uso com tamoxifeno. Drogas citotóxicas como ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil em terapia conjunta com o tamoxifeno aumentam o risco de tromboembolismo em mulheres menopausadas. Mitomicina-C usada em conjunto com tamoxifeno parece poder levar a quadros de síndrome hemolítico urêmica. Os antiácidos, cimetidina, famotidina ou ranitidina aumentam o pH gástrico e podem produzir dissolução prematura e perda do efeito protetor da cobertura entérica. Os estrogênios e ritonavir podem interferir com o metabolismo do tamoxifeno.

POSOLOGIA: *Adultos:* 10 a 20 mg, uma vez ao dia. Se não houver resposta em dois a três meses, a dose deve ser aumentada para 20 mg, duas vezes ao dia (manhã e noite). Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

EXCREÇÃO: Eliminação pode exceder sete dias. Via fecal, em sua maioria como metabólitos. Via renal em pequenas quantidades.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP), TTPa. Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Cálcio.

TEGAFUR e URACILA

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Cápsula com 100 mg de tegafur e 224 mg de uracila.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (15-30ºC) e protegido da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

DESCRIÇÃO: É um agente antineoplásico do tipo antimetabólito, que contém tegafur (fitorafur) e uracila na proporção de 1:4 molar. Tegafur é um agente antineoplásico que foi sintetizado pela primeira vez em 1966. Tegafur é um pró-fármaco do fluorouracil (5-FU), suja conversão ocorre gradualmente *in vivo*. Uraci-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

la, um constituinte dos ácidos nucléicos, não tem atividade farmacológica isolada, entretanto, estudos pré-clínicos revelam que a combinação de Tegafur com uracila na razão de 1:4 molar inibe o catabolismo do 5-FU e, seletivamente, aumenta os níveis deste composto no tumor, aumentando, deste modo, sua eficácia.

NOME QUÍMICO: *Tegafur:* 2,4(1H,3H) pirimidinadiona 5-fluor-1(tetraidro-2-furanil)-uracila. *Uracila:* 2,4 (1H,3H) pirimidinadiona.

FÓRMULA MOLECULAR:
Tegafur: $C_8H_9FN_2O_3$. Uracila: $C_4H_4N_2O_2$

Sua eficácia é semelhante à do fluorouracil/leucovorina no Regime da Mayo Clinic (Proc ASCO 18: 263a, 1999).

INDICAÇÕES: No tratamento de câncer de cólon/reto e de estômago. Câncer de pâncreas metastáticos.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade aos fármacos. Gravidez. Lactação.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Anorexia. Dermatite. Desidratação. Diarréia. Edema. Enterite severa: enterite hemorrágica, isquêmica ou necrosante. Leucoencefalopatia. Náuseas. Vômitos. *Infreqüentes:* anemia, leucopenia, trombocitopenia e hemorragia. *Raros:* aumento TGO, TGP, uréia e creatinina, sede, estomatite, pancreatite aguda, urticária, eletrocardiograma anormal (intervalo ST elevado), gastrite, esteatose hepática, tosse, glicosúria, dificuldades de deglutir.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Não usar em combinação com as seguintes drogas. *Sorivudina:* O uso de pirimidinas fluoradas (tegafur, fluorouracila, doxofluridina e flucitosina) junto com agentes antivirais halogenados (sorivudina) inibe o metabolismo da pirimidina fluorada e com isso aumenta seu nível plasmático podendo ocorrer toxicidade no sistema nervoso central (SNC) e mielodepressão fatal. *Cuidados especiais:* Fenitoína (eleva o nível plasmático de fenitoína). Outros agentes antineoplásicos ou radioterapia (intensificam as reações adversas — depressão da medula óssea).

POSOLOGIA: 300 mg/m²/dia de Tegafur, via oral, duas ou três doses diárias e leucovorina 90 mg/dia VO em três tomadas, por 28 dias, a cada cinco semanas. *Câncer de pâncreas metastático:* Gemcitabina 1.000 mg/m², EV, uma vez por semana por três semanas consecutivas. Tegafur e uracila 390 mg/m²/dia, VO, dividida em três doses diárias, Dl — D14. Repetir o ciclo a cada 28 dias. Avaliar após o 2º ciclo. (Proc ASCO 22: 1357, 2003). Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas.

TEICOPLANINA

Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola acompanhado de ampola de solvente (3 ml) na dosagem de 200 mg e 400 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em bolus (três a cinco minutos) ou infusão (30 minutos). Intramuscular (IM).

RECONSTITUIÇÃO: 3 ml do solvente. Se a solução no frasco-ampola ficar espumosa deixá-lo em repouso aproximadamente 15 minutos.

pH: Solução final é isotônica com pH de 7,2 a 7,8.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Temperatura ambiente: 48 horas. *5ºC:* 21 dias.

DILUIÇÃO E ESTABILIDADE: Cloreto de sódio 0,9%: 5ºC (21 dias). Glicose 5%: 5ºC (1 dia). Ringer-lactato: 5ºC, 30ºC: 2 dias.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 90% a 95%.

ESTRUTURA QUÍMICA:

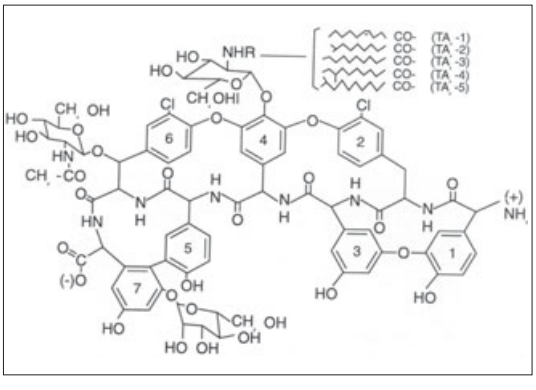


Fig. 11.56 — *Estrutura química da teicoplanina.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

DESCRIÇÃO: Trata-se de um antibiótico bactericida do grupo da vancomicina, cujo espectro útil é o *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente e o *Streptococcus faecalis*. Após injeção IM, a teicoplanina penetra rapidamente nos tecidos, inclusive pele, gordura e osso, alcançando também altas concentrações em rins, traquéia, pulmões e adrenais. Não passa para líquido cefalorraquidiano. Após a administração intravenosa mostra um perfil plasmático bifásico.

INDICAÇÕES: Infecções por germes Gram-positivos resistentes ao tratamento com penicilinas ou cefalosporinas. A teicoplanina é particularmente útil em infecções graves causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a outros antibióticos. Infecções na pele e tecidos moles, no trato urinário, respiratórias, ossos, sepse e endocardite e peritonite associada a hemodiálise.

PRECAUÇÕES: Hipersensibilidade cruzada com a vancomicina. Pacientes com insuficiência renal e naqueles em que seja necessário o uso concomitante de outros antibióticos neurotóxicos ou nefrotóxicos.

CONTRA-INDICAÇÕES: Gravidez. Lactação. Hipersensibilidade à teicoplanina.

REAÇÕES ADVERSAS: *Reações locais:* eritema, dor local, tromboflebite. *Alergia: rash* cutâneo, prurido, febre, broncoespasmo, reações anafiláticas. *Gastrintestinal:* náuseas, vômitos, diarréia. *Hematológicas:* eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, trombocitose. *Função hepática:* aumento transitório de transaminases ou fosfatase alcalina. *Função renal:* aumento transitório da creatinina sérica. *Sistema nervoso central (SNC):* enjôos e cefaléias. *Outras:* perda transitória da audição, tinito e distúrbios vestibulares.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Pode haver agravamento de ototoxicidade e nefrotoxicidade quando a teicoplanina é co-administrada com aminoglicosídeos, anfotericina-B, colistina, ciclosporina, cisplatina, furosemida, ácido etacrínico. Estudos em animais revelaram discretas interações com diazepam, tiopental, morfina, halotano e bloqueadores da junção neuromuscular.

INCOMPATIBILIDADE: Aminoglicosídeos quando administrados juntos.

POSOLOGIA: A dose deve ser individualizada conforme a gravidade da infecção. Dose inicial de 400 a 800 mg/dia. Dose de manutenção de 200 a 400 mg/dia (6 mg/kg de peso) divididos em 2 administrações ao dia. *Crianças:* 10 mg/kg/dia.

MEIA-VIDA PLASMÁTICA DE ELIMINAÇÃO: De 70 a 100 horas

EXCREÇÃO: Mais de 97% do fármaco administrado é eliminado por via renal sem alterações. A teicoplanina não é removida por hemodiálise

TELITROMICINA

Uso adulto (acima de 13 anos de idade).

APRESENTAÇÃO: Comprimido revestido na dosagem de 400 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (15-30ºC).

ESTRUTURA QUÍMICA:

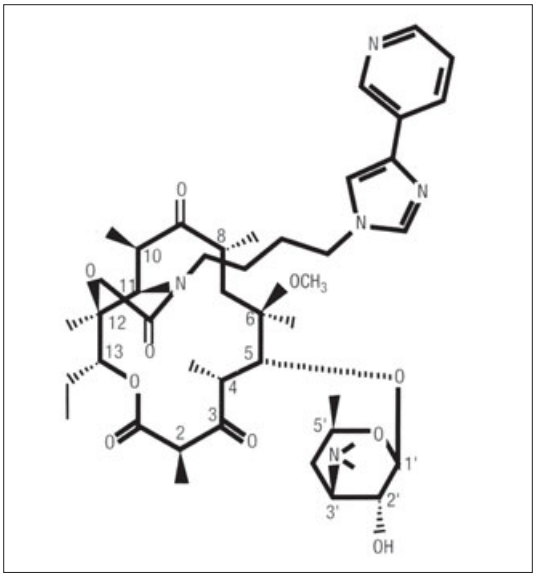


Fig. 11.57 — *Estrutura química da telitromicina.*

DESCRIÇÃO: É um novo agente antibacteriano pertencente aos quetolídeos. É um derivado semi-sintético da eritromicina A. Inibe a síntese protéica atuando em nível ribossômico. É capaz de bloquear a formação das subunidades ribossômicas 50S e 30S.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 60% a 70%.

INDICAÇÕES: É indicado para o tratamento de infecções causadas por cepas suscetíveis dos seguintes patógenos comuns, incluindo as cepas resistentes de *S. pneumoniae* e os patógenos atípicos nas condições listadas abaixo, em pacientes com 18 anos de idade ou mais, exceto em amigdalite/faringite, nas quais a telitromicina é indicado para pacientes com 13 anos de idade ou mais. Pneumonia adquirida na comunidade causada por *S. pneumoniae*, incluindo cepas resistentes à penicilina e eritromicina, *H. influenza, H. parainfluenza, M. catarrhalis, C. pneumoniae, L. pneumophila* e/ou *M. pneumoniae*. Exacerbação bacteriana aguda da bronquite crônica causada *por S. pneumoniae*, *H. influenza, H. parainfluenza, M. catarrhalis, S. aureus, C. penumoniae* e/ou *M. pneumoniae*. Sinusite aguda causada por *S. penumoniae*, *H. influenza, H. parainfluenza, M. catarrhalis* e/ou *S. aureus.* Amigdalite/faringite causada por *S. pyogenes* em pacientes com 13 anos de idade ou mais.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade à telitromicina ou qualquer dos agentes antibacterianos macrolídeos. Pacientes com histórico de síndrome congênita de QT longo. Gravidez. Lactação. Uso de cisaprida, derivados alcalóides do ergot, astemizol e terfenadina.

REAÇÕES ADVERSAS: Diarréia (geralmente leve). Náusea, vômito, dor abdominal, flatulência. Aumento das enzimas hepáticas (TGO, TGP e fosfatase alcalina). Icterícia colestática (rara). Vertigem, cefaléia (comum). Alterações do paladar (comum). Monilíase vaginal (comum). Eczema (raro). Hipotensão (rara).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Itraconazol e cetoconazol. Sinvastatina. Digoxina.

POSOLOGIA: Pode ser administrado com ou sem alimentos. Com água. *Exacerbação bacteriana aguda da bronquite crônica:* 800 mg, VO, uma vez ao dia, durante cinco dias. *Sinusite aguda:* 800 mg, VO, uma vez ao dia, durante cinco dias. *Amigdalite/faringite:* 800 mg, VO, uma vez ao dia, durante cinco dias. *Pneumonia adquirida na comunidade:* 800mg, VO, uma vez ao dia, durante sete a 10 dias.

SUPERDOSAGEM: Providenciar o esvaziamento gástrico. Hidratar o paciente. Solicitar exames de eletrólitos sangüíneos (principalmente potássio) e Eletrocardiograma (ECG).

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: Duas a três horas.

EXCREÇÃO: Fezes (76%) e urina (17%).

TEMOZOLOMIDA

APRESENTAÇÃO: Cápsula na dosagem de 5 mg, 20 mg, 100 mg e 250 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperaturas entre 2-30ºC.
Os homens devem utilizar um método contraceptivo eficaz. Fecundar somente após seis meses após a interrupção do tratamento.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 10-20%.
Deve ser administrado em jejum ou pelo menos uma hora antes da refeição.

ESTRUTURA QUÍMICA:
8-carbamoil-3-metilimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-4(3H)-ona.

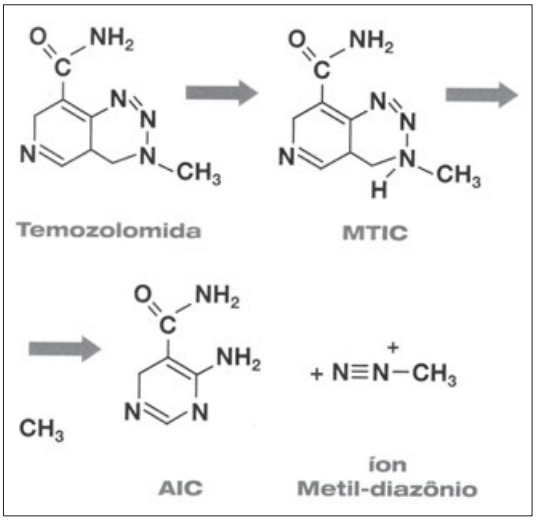


Fig. 11.58 — *Estrutura química da temozolomida.*

FÓRMULA EMPÍRICA: $C_6H_6N_6O_2$

DESCRIÇÃO: Temozolomida é um agente alquilante imidazotetracênico, com atividade

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

antitumoral, que sofre transformação química rápida na circulação sistêmica em pH fisiológico, formando o composto ativo MTIC (monometil-triaceno-imidazol-carboxamida). Considera-se que a citotoxicidade do MTIC deva-se principalmente à alquilação na posição O^6 da guanina, ocorrendo também alquilação adicional na posição N^7. Acredita-se que as lesões citotóxicas que se desenvolvem posteriormente impliquem em uma reparação anormal do adutor metílico. Principal mecanismo de ação citotóxico da temozolamida é a formação de adutor O-metilguanina DNA. Principal mecanismo de resistência à temozolomida é a remoção dos grupos metil da O-metilguanina pela enzima AGT. Este mecanismo de resistência é saturável. Por isso, a temozolomida pode superar seu próprio mecanismo principal de resistência. Atravessa a barreira hematoencefálica e está presente no líquor. Fetotóxico. Teratogênico. Genotóxico.

INDICAÇÕES: Temozolomida está indicado no tratamento de pacientes com glioma maligno recidivante, como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico. Temozolomida também é indicado no tratamento de pacientes com melanoma maligno metastático em estadio avançado.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade aos seus componentes ou a dacarbazina. Gravidez. Lactação. Mielossupressão grave. Maiores de 70 anos.

REAÇÕES ADVERSAS: Ocorreram com maior freqüência foram distúrbios gastrintestinais, principalmente náuseas (43%) e vômitos (36%). Esses efeitos foram em geral considerados de grau 1 a 2 (leve a moderado) e tiveram resolução espontânea ou foram facilmente controlados com antieméticos de uso comum. A incidência de náuseas e vômitos graves foi de 4%. Outras reações adversas relatadas com freqüência incluíram fadiga (22%), constipação (17%) e cefaléia (14%). Também foram relatadas anorexia (11%), diarréia (8%), erupção cutânea, febre, astenia e sonolência (6% cada um). Menos freqüentes (2% a 5%) e em ordem decrescente de freqüência, foram relatados: dor abdominal, dor, tontura, perda de peso, dispnéia, alopecia, rigidez, prurido, mal-estar, dispepsia, alteração do paladar, parestesia e petéquias.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A administração de temozolomida com ranitidina ou junto com as refeições não causa alterações clinicamente significativas no grau de absorção da temozolomida. A administração concomitante de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrona, antagonistas de receptores H_2 ou fenobarbital não altera a depuração de temozolomida. A administração concomitante com ácido valpróico está associada a uma redução pequena, mas estatisticamente significativa na depuração da temozolomida. O uso de temozolomida em associação com outros agentes mielossupressores pode aumentar a probabilidade de ocorrência de mielossupressão.

POSOLOGIA: *Pacientes adultos:* Em pacientes não tratados anteriormente com quimioterapia, temozolomida é administrado por via oral em dose de 200 mg/m² uma vez ao dia durante 5 dias, em ciclos de 28 dias. Para os pacientes anteriormente tratados com quimioterapia, a dose inicial é de 150 mg/m² uma vez ao dia, que é aumentada no segundo ciclo para 200mg/m² diariamente, para proporcionar contagem absoluta de neutrófilos (CAN) maior ou igual a 1,5 x 10^9/L e a de plaquetas for maior ou igual a 100 x 10^9/L no dia 1 do ciclo seguinte. *Pacientes pediátricos:* Em pacientes de três anos de idade ou maiores, é administrado por via oral na dose de 200 mg/m² uma vez ao dia durante cinco dias, em ciclos de 28 dias. Os pacientes pediátricos anteriormente tratados com quimioterapia devem receber uma dose inicial de 150 mg/m² uma vez por dia durante cinco dias, aumentando até 200 mg/m² uma vez ao dia no ciclo seguinte, se não for observada toxicidade hematológica. O tratamento pode continuar até que ocorra progressão da doença por no máximo dois anos. O tratamento antiemético pode ser administrado antes ou depois da administração de temozolomida. Caso venha a ocorrer vômitos após a administração, uma segunda dose deve ser administrada neste dia. As cápsulas de temozolomida não devem ser abertas nem mastigadas, devendo ser deglutidas inteiras com um copo de água. Se a cápsula for danificada, evite o contato do pó com a pele ou membranas mucosas. Se o paciente tiver tomado até 1.000 mg/m² na forma de uma dose única, deve-se observar apenas os efeitos previstos de neutropenia e trombocitopenia. Em caso de superdose, recomenda-se a avaliação hematológica e a instituição de medidas gerais de suporte de acordo com a necessidade.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina.

TENIPOSIDO

Sigla: VM-26.
Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Ampola contendo 50 mg de teniposido diluídos em 5 ml de diluente à base de Cremophor EL.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (25ºC). *Não refrigerar*.

pH: 5,0.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua em 45-60 minutos. Intraperitoneal. Intravesical. *Não* deve ser administrado em *bolus* ou infusão rápida.

DILUIÇÃO: Cloreto de sódio 0,9% (preferência) ou Glicose 5%.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Temperatura ambiente: Quatro horas.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL.

ESTRUTURA QUÍMICA

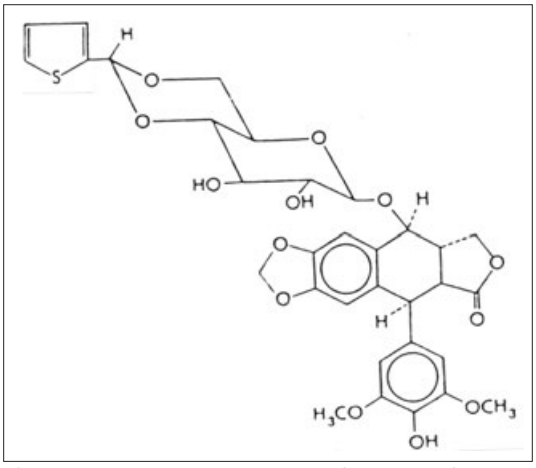


Fig. 11.59 — *Estrutura química do teniposido.*

IRRITANTE.

BIODISPONIBILIDADE: 30% a 35%.

DESCRIÇÃO: A teniposida (epidofilotoxina) é um fármaco citostático fase-específico, que age na fase S tardia ou na fase G_2 precoce do ciclo celular, o que evita que a célula entre no processo de mitose. A teniposida provoca ruptura do DNA monoquatenário e bicentenário, efeito que depende da dose; além disso, origina entrecruzamentos protéicos. O mecanismo de ação está relacionado com a inibição da topoisomerase 2. A teniposida apresenta um espectro antitumoral amplo nos ensaios in vitro.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 99%.

INDICAÇÕES: Carcinoma de bexiga. Carcinoma pulmonar. Doença de Hodgkin. Leucemia linfoblástica aguda, de alto risco, em adultos e crianças. Leucemia linfocítica aguda. Leucemia mielocítica aguda. Linfomas malignos. Neuroblastoma e outros tumores sólidos em crianças. Tumores intracranianos malignos, isto é, glioblastoma, ependimoma, astrocitoma.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade à teniposida ou ao óleo de castor polioxietilado (presente como excipiente nas formulações injetáveis comerciais). Gravidez. Lactação. Usar com cautela em pacientes com doenças hepáticas e/ou renais graves. Leucopenia (< 2.000) ou trombocitopenia graves (plaquetas < 75.000).

REAÇÕES ADVERSAS: Carcinogênica (leucemia aguda não-linfocítica) em associação com outros agentes antineoplásicos. Casos de morte súbita. Contém álcool benzílico na formulação. Usar com cautela em bebês prematuros de baixo peso. Hipotensão e palpitações (se menor que 30 minutos). Mucosite (76%). Reações alérgicas (5%). Toxicidade hematológica (incidência entre 75% e 95%): mielossupressão, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia e anemia. Anemia hemolítica imune. Toxicidade não-hematológica: mucosite (76%), diarréia (33%), náuseas e vômitos (29%), infecções (12%), alopecia (9% a 30%), reações de hipersensibilidade e sangramento (5%), erupções e febre (3%), hipotensão (2%), neurotoxicidade rara, disfunção hepática, disfunção renal e anormalidades metabólicas (< 1%), astenia, dor de cabeça, reações anafiláticas com risco de vida.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Anticonvulsivantes, tais como fenobarbital e fenitoína:* aumentam a taxa do *clearance* do

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

teniposido, resultando em exposição sistêmica diminuída para uma determinada dose. Deve-se aumentar a dose da teniposida em pacientes em uso de anticonvulsivantes. O teniposido pode ser deslocado do seu local de união às proteínas plasmáticas, e com isso aumentar sua toxicidade, pelos seguintes fármacos: tolbutamida, salicilato de sódio e sulfametizol. Pode incrementar o *clearance* de creatinina plasmático do metotrexato quando administrada em forma conjunta. Pode aumentar a toxicidade dos alcalóides da vinca.

INCOMPATIBILIDADE: Idarrubicina e heparina. As soluções diluídas de teniposido devem ser administradas com material de infusão que *não* contenha o plastificante DEHP [di(2-etilhexil)ftalato] e sua não é recomendada. Pode ocasionar amolecimento, rachadura e até quebra destes materiais. O Cremophor EL extrai o DEHP dos frascos e equipos de PVC, tornando-o presente na solução.

POSOLOGIA: Monitorizar durante os primeiros 30 a 60 minutos após o início da infusão. *Dose de indução recomendada:* 30 mg/m^2/dia durante cinco dias consecutivos, seguidos por 10 dias de repouso. depois reiniciar com 40 a 50 mg/m^2/dia, duas vezes por semana, durante seis a nove semanas. *Dose de manutenção recomendada:* 100 mg/m^2 cada 10 a 14 dias. *Tumores cerebrais:* Recomenda-se uma dose semanal única de 100 a 130 mg/m^2 durante seis a oito semanas. *Leucemia linfocítica aguda, refratária à indução com citarabina:* Foi utilizada a combinação de Teniposido (165 mg/m^2) com citarabina (300 mg/m^2), duas vezes por semana, até completar nove doses. *Leucemia linfocítica aguda refratária ao tratamento por vincristina/prednisolona:* Teniposida (250 mg/m^2) combinada com vincristina (1,5 mg/m^2 EV) semanalmente por quatro a oito semanas. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

EXCREÇÃO: Urina (40%). Fezes (5%).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina.

TIOGUANINA

Sigla: 6-TG.

APRESENTAÇÃO: *Oral:* Frasco de cor âmbar com 25 comprimidos de cor branca na dosagem de 40 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (25ºC) e protegido da luz e umidade.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral. Endovenosa sob infusão contínua (em investigação).

ESTRUTURA QUÍMICA:

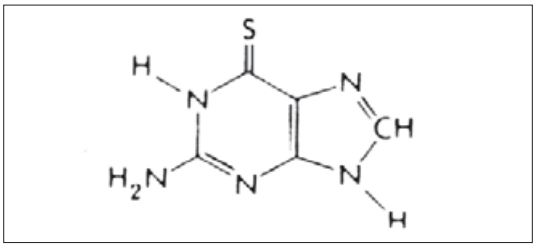


Fig. 11.60 — *Estrutura química da tioguanina.*

DESCRIÇÃO: A tioguanina incorpora-se ao DNA e RNA das células da medula óssea. No interior da célula a tioguanina é transformada em ácido tioguanílico (TGMP) pela enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase. O TGMP interfere na síntese dos nucleotídeos da guanina em várias etapas. O efeito antineoplásico da tioguanina deve-se a: 1) inibição da síntese das purinas (por retroalimentação devida à alta concentração de TGMP alcançada). 2) inibição das interconversões de nucleotídeos de purina; e 3) incorporação do DNA e RNA. Alguns tumores desenvolvem resistência à tioguanina devido à perda de atividade da enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase; em ocasiões esta mutação também confere resistência à mercaptopurina. Antimetabólito da purina. Inibe a síntese das purinas. É droga ciclo-celular específica (Fase S). Mutagênica. Teratogênica.

INDICAÇÕES: Leucemia aguda, especialmente leucemia mieloblástica. Leucemia linfoblástica aguda. Leucemia granulocítica crônica (pode ser útil). Policitemia rubra vera (isoladamente). Controle de linfoma. Associação com transplante de medula óssea.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

CONTRA-INDICAÇÕES: Gravidez (é teratogênica). Lactação.

REAÇÕES ADVERSAS: Anorexia. Ataxia. Carcinogenicidade. Diarréia. Doença veno-oclusiva do fígado. Em ocasiões detectam-se alterações nas enzimas hepáticas e icterícia. Elevação da uréia e da creatinina séricas. Hiperuricemia. Inflamação da mucosa da boca. Intolerância gastrintestinal. Mielodepressão: leucopenia, trombocitopenia e anemia. Mucosite. Náuseas e vômitos (dose-relacionados).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Bussulfano:* o tratamento combinado com tioguanina a longo prazo (leucemia mielóide crônica) produz varizes esofágicas e hiperplasia regenerativa nodular no fígado). *Mercaptopurina:* resistência cruzada com tioguanina. *Radioterapia:* aumenta a toxicidade.

POSOLOGIA: Deve-se tomar cuidado ao se manipular ou dividir os comprimidos, a fim de evitar-se a contaminação das mãos ou a inalação da droga. *Indução:* 100 mg/m^2 por via oral, a cada 12 horas no 1º-5º dia (em combinação com citarabina). *Manutenção:* 100 mg/m^2 por via oral, a cada 12 horas no 1º-5º dia, a cada 4 semanas, geralmente em combinação com outros agentes. *Agente exclusivo:* 1-3 mg/kg por via oral diariamente. *Obs.:* Reduzir a dose nos casos de comprometimento da função hepática ou renal. Realizar hemograma completo e plaquetas diariamente durante a *indução* de remissão.

SUPERDOSE: Hipotensão. Mielossupressão. Náuseas. Tratamento Imediato: indução do vômito, em seguida são necessárias medidas de suporte e sintomáticas, incluindo plaquetas, granulóticos e antibióticos.

EXCREÇÃO: Urina (85% da dose). Bile.

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: *Tioguanina:* 1,5 horas. *Metabólitos:* seis a oito horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Ácido úrico.

TIOTEPA

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada na dosagem de 15 mg.

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC, ao abrigo da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em *bolus* de 3-5 minutos ou sob infusão contínua de 15 a 60 minutos. Intramuscular (IM). Subcutânea (SC). Intratecal (IT). Intra-arterial. Intraperitoneal. Intravesical. Intrapleural. Intrapericárdica. Intratumoral.

RECONSTITUIÇÃO: 1,5 ml de água destilada (10 mg/ml).

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: 2-8ºC: até cinco dias (risco de contaminação biológica).

DILUIÇÃO: Cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%: Endovenosa, intra-arterial ou intracavitária. Usar equipo de 0,22 mícron. Intravesical: 1 mg/ml. Intratecal: 1 a 2 mg/ml (não usar soluções bacteriostáticas). Intratumoral, intramuscular ou subcutânea: pode ser diluída em procaína 2% e/ou epinefrina 1:1.000.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO (1 a 5 mg/ml): Temperatura ambiente (25ºC); até 24 horas. 2-8ºC: até 48 horas.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 40%.

IRRITANTE.

DESCRIÇÃO: Agente alquilante multifuncional. É droga ciclo-celular não-específica. Age como um agente alquilante, alquilando a posição N-7 da guanina. Inibe a síntese protéica, de DNA e RNA. Metabolizado pelo sistema microssomal do citocromo P450 no fígado. Carcinogênica. Mutagênica. Teratogênica.

INDICAÇÕES: Adenocarcinoma de mama e ovário (resultados mais consistentes). Carcinoma de células papilíferas da bexiga. Condicionamento em transplante de medula óssea. Efusões intracavitárias malignas. Infiltração meníngea. Leucemias. Linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Gravidez. Lactação. Pacientes com doença renal ou hepática.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Alterações cutâneas com *rash* e escurecimento da pele,

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

eritema. Cefaléia. Cistite química e/ou hemorrágica (intravesical). Episódios febris (relatos isolados). Hepatotoxicidade (aumento de TGO e TGP). Hiperuricemia. Mielossupressão limitada à dose: leucopenia, trombocitopenia e anemia. Mucosite. Náusea e vômito dependentes da dose. Inicia seis a 12 horas após o tratamento. Reação alérgica: *rash* cutâneo e broncoespasmo (raro). Risco de malignidades secundárias (leucemia mielógena aguda, câncer de mama e tumores sólidos). Supressão gonodal dose-dependente. Vertigem.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *F*ármacos mielossupressores: potencialização da mielossupressão. *Radioterapia:* aumenta toxicidade. *Succinilcolina:* pode ocasionar apnéia prolongada.

INCOMPATIBILIDADE: Cisplatina. Filgrastima. Idarubicina. Minociclina. Vinorelbina.

POSOLOGIA: Ingestão hídrica de 2,5 a 3 litros/dia. *Endovenosa:* 12 a 16 mg/m² EV a cada uma a quatro semanas, Ou, 10 a 30 mg/m² EV, SC ou IM, semanalmente. *Intravesical:* 40 a 60 mg/semana, durante quatro semanas. A absorção intravesical é de 10% a 100%. *Intratecal:* 1 a 10 mg/m², uma a duas vezes por semana. *Efus*ões neoplásicas: 0,6 a 0,8 mg/kg, a cada uma a quatro semanas. Ou, 25 a 30 mg/m², a cada uma a quatro semanas. *Transplante em alta dosagem:* 180 a 1100 mg/m² EV. *OBS.:* Pode ser necessário reduzir a dose em caso de disfunção hepática e/ou renal.

EXCREÇÃO: Urina (60%) nas primeiras 24 – 72 horas.

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: Duas a três horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas. TGO e TGP. Ácido úrico. EAS + PHQ + cultura + antibiograma (intravesical).

TOPOTECANO, Cloridrato de

Sigla: TOPO; TPT.
Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada de cor amarelo-clara a esverdeada na dosagem de 4 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (15-30ºC) e protegida da luz na embalagem original.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua de 30 minutos.

RECONSTITUIÇÃO: 4ml de água para injeção.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: 15 a 30ºC: por 24 horas.
Não necessita de equipo fotossensível por não apresentarem degradação dentro de 24 horas após a reconstituição sob condições de iluminação ambiente (Ayoub AC *et al.*, 2000).

pH: Após a reconstituição com água para injeção está entre 2,5 e 3,5.

DILUIÇÃO: 100 ml de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Temperatura ambiente (25ºC): 24 horas.

ESTRUTURA QUÍMICA:
Cloridrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano [3',4': 6,7] indolizino [1,2-b] quinolina-3,14-(4H,12H)-diona.

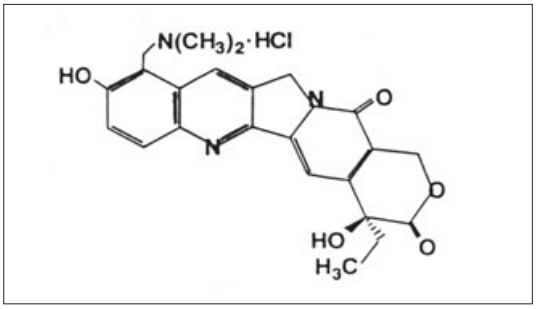


Fig. 11.61 — *Estrutura química do cloridrato de topotecano.*

DESCRIÇÃO: É um derivado semi-sintético da camptotecina, fármaco antitumoral com atividade inibitória da topoisomerase I. Essa libera a torção da cadeia do ácido desoxirribonucléico (DNA), o que produz rupturas reversíveis em uma única das cadeias que compõem a dupla hélice. O topotecano une-se ao complexo formado pela topoisonerase e o DNA, para obstruir a religação da hemicadeia clivada. Durante a síntese do DNA, as enzimas replicativas interagem com o complexo formado pelo topotecano, a topoisome-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

rase I e o DNA, o que favorece a ruptura das duas cadeias. Seu efeito citotóxico seria devido à reparação ineficiente da lesão produzida na dupla cadeia do DNA. Hidrossolúvel.

MEIA-VIDA: Duas a três horas. Há aumento da meia-vida em até cinco horas na presença de insuficiência renal.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICA: 10%-35%.

INDICAÇÕES: Tratamento do carcinoma metastático de ovário após fracasso da quimioterapia inicial ou subseqüente. Câncer de pequenas células e de não pequenas células de pulmão.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Gravidez. Lactação. Número de neutrófilos < 1.500/mm³. Grave depressão da medula óssea. Plaquetas < 100.000/mm³. Hemopatias severas. *Clearance* de creatinina < 20 ml/minuto.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia total (grau 2) em 42% dos pacientes. Anemia grave (grau 3 e 4, < 8 g/dl) em 40% dos pacientes. Anorexia (19%). Astenia (21%). Aumento transitório dos níveis plasmáticos de enzimas hepáticas (TGO e TGP) em 5%. Cefaléia (21%). Diarréia (42%). Dispnéia (20%). Dor abdominal (33%). Erupção cutânea (12%). Estomatite. Fadiga (37%). Febre (34%). Hematúria microscópica (10%). Infecções associadas com a neutropenia. Leucopenia moderada a severa. Mucosite leve (24%). Náuseas (77%). Neutropenia grave (Grau 4, < 500/mm³), 60% no ciclo 1 e 40% em todos os ciclos. Obstipação (39%). Parestesia leve (9%). Trombocitopenia grau 4 (< 25.000/mm³) em 26%. Vômitos (58%).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Com cisplatina:* mielodepressão mais grave. *Com etoposido:* ação sinérgica. Usar filgrastima somente 24 horas após a última infusão de topotecano.

POSOLOGIA: Cloreto de sódio a 0,9% ou glicose 5% durante 30 minutos. Antes da administração, os pacientes deverão apresentar contagem basal de neutrófilos >1.500 células/mm³ e contagem plaquetária >100.000 células/mm³. *Adultos: Câncer de ovário* e *pulmão:* 1,5 mg/m²/dia EV durante 30 minutos durante cinco dias consecutivos; o dia 1 marca o início de um ciclo de 21 dias. Recomenda-se um mínimo de quatro ciclos (tempo médio de resposta: nove a 12 semanas). *OBS.:* Pacientes com insuficiência renal moderada *(clearance* de creatinina entre 20 a 39 *ml/min.):* 0,75 mg/m² durante 30 minutos por dia durante cinco dias consecutivos, O dia 1 marca o início de um ciclo de 21 dias. Abaixo de 20 ml/min não administrar o antineoplásico.

SUPERDOSAGEM: A superdose provoca mielotoxicidade. Não se conhecem antídotos para esse medicamento.

EXCREÇÃO: Cerca de 30% da dose administrada é eliminada pela urina, que é sua principal via de eliminação.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Uréia e creatinina. *Clearance* de creatinina urinário.

TOREMIFENO

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Comprimidos na dosagem de 60 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (até 30ºC).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

MEIA-VIDA DE DISTRIBUIÇÃO: Quatro horas.

DESCRIÇÃO: Antiestrogênio não-esteróide derivado do trifeniletileno. O toremifeno une-se especificamente aos receptores estrogênicos (RE), competindo com o estradiol, inibindo o estímulo estrogênico que estimularia a síntese do DNA e a reprodução celular. A menor dose de toremifeno que exerce efeito estrogênico intrínseco é cerca de 40 vezes maior que a do tamoxifeno. É metabolizado no fígado originando principalmente N-desmetiltoremifeno e 4-hidroxi-toremifeno (este último apenas com altas doses de toremifeno).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: > 99%.
Pacientes com metástase óssea pode ter ocorrência de hipercalcemia no início do tratamento.

MEIA-VIDA DE DISTRIBUIÇÃO: Quatro horas.

INDICAÇÃO: Câncer metastático de mama em pacientes na pós-menopausa com tumores ER+ (positivos para receptor estrogênico). Não é recomendado em tumores negativos.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Pacientes com história de tromboembolismo grave. Hiperplasia preexistente do endométrio.

REAÇÕES ADVERSAS: Exacerbação temporária do tumor manifestada por dor óssea elou no tumor. *Mais freqüentes:* dor, edema, leucorréia, náuseas, ondas de calor, sudorese, vômitos, zumbidos. *Menos freqüentes:* sangramento vaginal, mamas dolorosas, fadiga, dor lombar, cefaléia, aumento de peso, insônia, constipação intestinal, dispnéia, vertigens, paresias, tremores, prurido, anorexia, astenia, córnea *venticillata*. *Raras:* dermatite, alopecia, depressão, icterícia e calafrios. Casos esporádicos de eventos tromboembólicos. Hiperplasia do endométrio. Desenvolvimento de hipercalcemia no início do tratamento em pacientes com metástases ósseas. Toxicidade ocular com catarata e xenoftalmia.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Diuréticos tiazídicos:* aumenta risco de hipercalcemia. *Indutores de enzimas (fenobarbital, fenitoína e carbamazepina):* diminui concentração do toremifeno no soro. *Warfarina:* aumento do tempo de sangramento. *Cetoconazol:* metabolismo do toremifeno pode ser inibido.

POSOLOGIA: Um comprimido de 60 mg/dia. Em caso de haver fracassado outro tratamento endócrino ou citotóxico, a dose deverá ser de 120 mg duas vezes ao dia. Dose máxima: 480 mg/dia. *OBS.:* Insuficiência renal ou hepática não precisa de ajuste posológico. Já nos casos de insuficiência hepática grave, um comprimido, em dias alternados.

EXCREÇÃO: Bile. Fezes. Rins (< 10%).

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: Cinco dias.

TRASTUZUMAB

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada de cor branca a amarelo-pálido na dosagem de 440 mg. Acompanha um frasco-ampola com 20 ml de água bacteriostática para injeção (álcool benzílico 1,1%), sendo que após a reconstituição cada ml conterá 21 mg.

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC. Não congelar.

RECONSTITUIÇÃO: Usando seringa ésteril, lentamente injete 20 ml da água estéril para injeções no frasco contendo trastuzumab liofilizado, direcionando a corrente para a parte liofilizada. Faça movimentos circulares gentilmente com o frasco para auxiliar a reconstituição. NÃO AGITE! Pequena espuma do produto sobre a reconstituição não é usual. Deixe o frasco ficar repousando por aproximadamente cinco minutos. O trastuzumab reconstituído resulta em uma coloração de uma solução amarelo pálido e deve ser essencialmente livre de partículas visíveis.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Após a reconstituição é estável durante 28 dias, sob (2-8ºC). As soluções de trastuzumab para infusão são estáveis em bolsas de cloreto de polivinil ou polietileno contendo cloreto de sódio 0,9 % de 2-8ºC durante 24 horas. O trastuzumab diluído demonstrou ser estável por até 24 horas à temperatura de até 30ºC.

ESTRUTURA QUÍMICA:

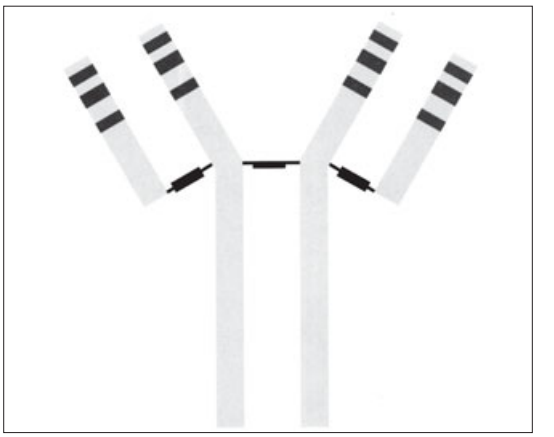


Fig. 11.62 — *Estrutura química do trastuzumab.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

DESCRIÇÃO: Trastuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado derivado da tecnologia do DNA-recombinante, que atinge seletivamente o domínio extracelular da proteína do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). O anticorpo é uma IgG_1 que contém regiões de estrutura química humana e regiões que determinam a complementaridade, provenientes de um anticorpo murino anti-p185 HER2, que se liga ao HER2. O proto-oncogene HER2 ou c-erbB2 codifica uma proteína transmembrana de 185 kDa, semelhante ao receptor, que está quimicamente relacionada ao receptor do fator de crescimento epidérmico. A superexpressão do HER2 é observada em 25% a 30% dos cânceres de mama primários. Uma conseqüência da amplificação do gene HER2 é um aumento da expressão da proteína HER2 na superfície destas células tumorais resultando em um receptor HER2 constitutivamente ativado. Os estudos indicam que os pacientes que apresentam tumores com amplificação ou superexpressão do HER2 demonstram uma menor sobrevida livre de doença comparados aqueles pacientes que não apresentam amplificação ou superexpressão do HER2. Trastuzumab demonstrou, tanto nos estudos *in vitro* quanto nos animais, inibir a proliferação das células tumorais humanas com superexpressão HER2. *In vitro*, a citotoxicidade mediada pela célula anticorpo dependente (ADCC) mediada pelo trastuzumab demonstrou ser preferencialmente exercida nas células cancerígenas com superexpressão do HER2 comparada às células cancerígenas sem superexpressão do HER2. Trastuzumab como monoterapia, quando utilizado no tratamento de segunda ou terceira linha em mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2, resultou em uma taxa de resposta tumoral global de 15% e uma sobrevida mediana de 13 meses. A utilização do trastuzumab em combinação com paclitaxel, como tratamento de primeira linha de mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2, prolonga significativamente o tempo mediano para a progressão da doença em comparação com as pacientes tratadas somente com paclitaxel. O aumento no tempo médio de progressão da doença para as pacientes tratadas com paclitaxel é 3,9 meses (6,9 meses *versus* 3,0 meses). A resposta tumoral e a taxa de sobrevida após um ano também aumentaram com trastuzumab em combinação com paclitaxel versus paclitaxel isolado.

INDICAÇÕES: Trastuzumab é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores com superexpressão do HER2: Como monoterapia para o tratamento daqueles pacientes que receberam um ou mais tratamentos de quimioterapia para suas doenças metastáticas. Em combinação com paclitaxel para o tratamento daqueles pacientes que não receberam quimioterapia para suas doenças metastáticas.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade conhecida ao trastuzumab ou a qualquer outro de seus componentes. Gravidez. Lactação. Pacientes menores de 18 anos

REAÇÕES ADVERSAS: Reações adversas graves à infusão do trastuzumab incluem dispnéia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e falência respiratória, os quais foram relatados infreqüentemente. A infusão do trastuzumab deve ser descontinuada e o paciente monitorado até a resolução de qualquer sintoma observado. Reações graves têm sido tratadas com sucesso com terapia de suporte, tais como oxigenoterapia, beta-agonista, e em casos raros, estas reações são associadas a um curso clínico que culmina com morte. Pacientes que apresentam dispnéia de repouso devido à complicação por doença maligna avançada ou comorbidade, podem ter um risco aumentado para reação infusional fatal. Entretanto, estes pacientes devem ser tratados com extrema cautela e o risco *versus* benefício deve ser considerado para cada paciente. Falência cardíaca, classe II - IV, foi observada em pacientes que receberam trastuzumab como terapia isolada ou em combinação com paclitaxel, após regimes quimioterápicos contendo antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina). A falência cardíaca pode ser de moderada a grave e foi associada com morte. Deve-se ter cautela em pacientes em tratamento com sintomas de falência cardíaca, com história de hipertensão ou doença da artéria coronária documentada. Candidatos ao tratamento com trastuzumab, especialmente aqueles com exposição anterior a antraciclina e ciclofosfamida (AC), devem ser submetidos à avaliação cardíaca de base incluindo história, exame físico, eletrocardiograma, ecocardiograma e/ou imagens MUGA. A avaliação cuidadosa do risco benefício deve ser realizada antes da decisão de tratar com trastuzumab. A função

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

cardíaca, além disso, deve ser monitorizada durante o tratamento (por exemplo, a cada três meses). A monitorização deve ajudar a identificar pacientes que desenvolvem disfunção cardíaca. Pacientes receberam trastuzumab como monoterapia ou em combinação com paclitaxel em dois estudos clínicos principais. Aproximadamente 50% das pacientes podem apresentar reações adversas. As reações adversas mais comuns são sintomas relacionados à infusão, tais como febre e calafrios, usualmente após a primeira infusão de trastuzumab. *Todo o corpo:* dor abdominal, astenia, dor no tórax, calafrios, febre, cefaléia, dor. *Digestivo:* diarréia, náusea, vômito, constipação. *Músculo-esquelético:* artralgia, mialgia. *Pele e anexos:* exantema. Dor nas costas, síndrome gripal, infecção. *Cardiovascular:* vasodilatação, taquicardia, hipotensão, falência cardíaca, cardiomiopatia, palpitação. *Nervoso:* ansiedade, depressão, vertigem, insônia, parestesia, sonolência, hipertonia, neuropatia. A toxicidade hematológica é infreqüente após a administração de trastuzumab como monoterapia, ocorrendo leucopenia grau 3 segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), trombocitopenia e anemia em < 1% dos pacientes. Não foram observadas toxicidades grau 4 segundo os critérios da OMS. Toxicidade hepática grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi observada em 12% das pacientes após a administração de Trastuzumab como agente único. Essa toxicidade foi associada com a progressão da doença no fígado em 60% das pacientes. Não foi observada toxicidade renal grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS. Diarréia: como monoterapia, 27% apresentaram diarréia. Um aumento na incidência de diarréia, primariamente de gravidade leve a moderada, tem sido também observada nas pacientes que receberam trastuzumab em combinação com paclitaxel comparadas com pacientes que receberam paclitaxel isolado. Teratogênico.

POSOLOGIA: Testar o HER2 é mandatório antes de iniciar a terapia com trastuzumab. Dose de ataque: A dose de ataque inicial recomendada é de 4 mg/kg de peso corpóreo. O trastuzumab deve ser administrado como infusão endovenosa durante 90 minutos. A interrupção da infusão pode ajudar a controlar tais sintomas. A infusão pode ser retomada quando os sintomas diminuírem. *Doses subseqüentes:* A dose semanal recomendada de trastuzumab é de 2 mg/kg de peso corpóreo. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a dose pode ser administrada em uma infusão de 30 minutos. Os pacientes devem ser observados quanto à febre e calafrios ou outros sintomas associados à infusão. *Outro protocolo:* 4 mg/kg EV de trastuzumab de dose de carga, depois 2 mg/kg semanalmente com 80 mg/m^2 de paclitaxel semanalmente. Repetir o ciclo a cada quatro semanas (Clin Ther 21: 309-318, 1999). Não administrar como injeção endovenosa rápida ou em *bolus.*

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Eletrocardiograma (ECG). Ecocardiograma.

TRETINOÍNA

Uso Adulto e Pediátrico**.**

APRESENTAÇÃO: Caixas com 100 cápsulas de 10 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (abaixo de 30ºC), protegida da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via oral (VO).

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: > 95% (albumina).

DESCRIÇÃO: O ácido all-trans-retinóico é um metabólito natural do retinol e pertence à classe dos retinóides, que compreende análogos naturais e sintéticos. Lembrando que o ácido all-trans-retinóico é um metabólito endógeno da vitamina A. O ácido all-trans-retinóico é teratogênico. O ácido all-trans-retinóico é metabolizado pelo sistema P450 hepático. Teratogênica.

INDICAÇÃO: É indicado para indução da remissão na leucemia promielocítica aguda (LPA; LMA-M3). A associação de quimioterapia ao ácido all-trans-retinóico aumenta a duração da sobrevida e reduz o risco de recidiva comparado à quimioterapia apenas.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao ácido all-trans-retinóico. Gravidez. Lactação. Combinação com tetraciclinas, progestágenos de baixa dose e vitamina A.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

REAÇÕES ADVERSAS: Hiperleucocitose (75%). Síndrome do ácido retinóico (SAR): febre, dispnéia, desconforto respiratório agudo, infiltrados pulmonares, hiperleucocitose, hipotensão, derrame pleural, edema, aumento de peso, insuficiência renal e hepática e falência múltipla dos órgãos. Disfunções metabólica, hepática e renal. Pseudotumor cerebral (principalmente em crianças). Ansiedade. Arritmias. Cefaléia. Constipação. Desordens da visão e audição. Diarréia. Dispnéia. Dor abdominal. Dor no ouvido (25%) ou um volume no ouvido. Edema. Eritema e *rash*. Febre. Fotossensibilidade. Hipertensão intracraniana. Inchaço. Insônia. Insuficiência respiratória. Náusea. Pancreatite. Parestesias. Prurido. Queilite. Rachaduras na pela. Ruborização. Secura. Secura da boca, nariz e conjuntiva. Sudorese. Teratogênica. Tontura. Tremores. Trombose. Vômito. Toxicidade da vitamina A: cefaléia (primeira semana de tratamento), febre, secura da pele e membranas mucosas, *rash* cutâneo, edema periférico, mucosite, prurido e conjuntivite.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Com progestágenos de baixa dose:* diminuição da eficácia contraceptiva dos progestágenos. Pode ocorrer alteração dos parâmetros farmacocinéticos se associar indutores de enzimas hepáticas P450 (rifampicina, glicocorticóides, fenobarbital e pentobarbital) ou inibidores (cetoconazol, cimetidina, eritromicina, verapamil, diltiazem e ciclosporina). *Tetraciclinas:* aumento da pressão intracraniana. *Vitamina A:* agravamento dos sintomas da hipervitaminose A.

POSOLOGIA: 45 mg/m²/dia, dividida em duas doses iguais, via oral, num período de 30 a 90 dias até obter remissão completa. Reduzir a dose para 25 mg/m² em casos de insuficiência renal e/ou hepática. Administrar nas refeições ou pouco depois para aumentar a biodisponibilidade dos retinóides. Após remissão completa instituir um esquema de consolidação incluindo antraciclina e citosina arabinosídeo, em três cursos de intervalos de cinco a seis semanas.

EXCREÇÃO: Urina (60%).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP), TTPa. Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. Glicose. Triglicérides. Colesterol total e frações. Teste de gravidez (beta-HCG) mensalmente. Amilase.

TRIMETREXATO

Sigla: TMQ, TMTX.

APRESENTAÇÃO: Frasco com pó liofilizado na dosagem de 25 mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua.

RECONSTITUIÇÃO: 2 ml de glicose 5% ou água estéril.

DILUIÇÃO: Glicose 5% até uma concentração final de 0,25-2,0 mg/ml.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Temperatura ambiente ou 2-8ºC: 24 horas.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: > 90%.

DESCRIÇÃO: Antimetabólito. Lipossolúvel. Ciclo celular específico, ativo na fase S do ciclo celular. Não sofre poliglutamação. Inibição da diidrofolato redutase (DHFR). Inibição da síntese do timidilato. Inibição da síntese da purina.

INDICAÇÕES: Câncer colorretal. Câncer de cabeça e pescoço. Câncer não de pequenas células de pulmão. Pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Toxoplasmose.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco. Gravidez. Lactação.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (40%). Aumento de TGO e TGP: transitório e assintomático. Cefaléia (20%). Mielossupressão limitada à dose: leucopenia e trombocitopenia. Mucosite limitada à dose e grave. Náusea e vômito brandos. *Rash* cutâneo maculopapular, prurido e hiperpigmentação. O *rash* cutâneo apresenta-se em quatro a cinco dias após a administração do trimetrexato.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Drogas metabolizadas pelo sistema do citocromo

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

P450. *Fluorouracil:* o trimetrexato intensifica a atividade antitumoral do fluorouracil quando administrado 24 horas *antes* do tratamento com fluoropirimidina. *Leucovorina:* auxilia nos efeitos tóxicos hospedeiros do trimetrexato e também pode prejudicar a atividade antitumoral. Timidina: auxilia nos efeitos tóxicos hospedeiros do trimetrexato e também pode prejudicar a atividade antitumoral.

INCOMPATIBILIDADE: Soluções contendo cloreto e cloreto de sódio 0,9%. Ocorre formação de precipitado.

POSOLOGIA: 8 – 12 mg/m² EV por cinco dias consecutivos, repetindo o ciclo a cada 21 – 28 dias. Cuidado especial em pacientes com função renal e/ou hepática anormal e/ou com albumina sérica baixa. Reduzir a dose.

EXCREÇÃO: Urina (10% - 20%). Fecal (< 6%).

MEIA-VIDA TERMINAL: 15-20 horas.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo e plaquetas. Albumina sérica. TGO, TGP. Uréia e creatinina. *Clearance* de creatinina (antes e durante tratamento).

TRIPTORELINA, Acetato de

APRESENTAÇÃO: Estojo com duas seringas, sendo que em uma delas está o acetato de triptorelina equivalente a 3,75 mg. A outra seringa contém 1 ml do agente de suspensão.

ARMAZENAMENTO: 2-8ºC.

RECONSTITUIÇÃO: Seguir corretamente as instruções de reconstituição que estão na bula. Após a reconstituição usar imediatamente.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Intramuscular (IM). Subcutânea (SC).

DESCRIÇÃO: A triptorelina é um análogo sintético da gonadorelina. Como um resultado da substituição do 6 aminoácido da molécula nativa (gonadorelina), o efeito agonista é mais pronunciado e o tempo de meia-vida plasmática é prolongado.

INDICAÇÕES: *Homens:* Tratamento do carcinoma de próstata hormônio dependente avançado. Diagnóstico de sensibilidade do carcinoma prostático à terapia hormonal, para avaliar a necessidade de um hormônio supressor. *Mulheres:* Miomas uterinos sintomáticos, quando a supressão da hormoniogênese ovariana é medida pré-operatória para reduzir o tratamento individual dos miomas antes de programar a enucleação do mioma ou a histerectomia. Endometrioses sintomáticas confirmadas por laparoscopia. Em técnicas de reprodução assistida para prevenir picos prematuros de LH. *Em crianças:* Puberdade precoce, em meninas até 8 anos, e meninos até 10 anos.

CONTRA-INDICAÇÕES: *Homem:* Carcinoma de próstata hormônio independente. Em pacientes castrados cirurgicamente. *Mulher:* Osteoporose com manifestação clínica ou risco de osteoporose. Gravidez. Lactação. *Técnicas de reprodução assistida:* Em pacientes com ovário policístico. Usar com precaução quando o número de folículos detectáveis no ultra-som for maior que 10. *Homens, mulheres e crianças:* Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros componentes da fórmula.

REAÇÕES ADVERSAS: *Homens:* rubores, impotência, perda da libido, ginecomastia (raros casos), atrofia testicular, distúrbios do sono, perdas dos pêlos do peito, braços e pernas. Elevação de LDH, TGO, TGP, gama-GT, perda de apetite, palpitações, sudorese, dor de cabeça. *Mulheres:* rubores, sangramentos, secura vaginal, dor de cabeça, humor depressivo, perda da libido, esporadicamente elevação de LDH, TGO, TGP, gama-GT, leve elevação do colesterol sérico, parestesia, distúrbios visuais. *Em crianças:* Em um terço das meninas tratadas podem ocorrer hemorragias genitais pequenas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Nenhuma interação com outras drogas foi reportada. Por falta de dados é recomendável evitar a utilização concomitante de medicamentos hiperprolactinemiantes que diminuem a taxa de receptores de LHRH hipofisários.

POSOLOGIA: Uma seringa é administrada a cada quatro semanas por via IM ou SC. *Homens:* Uma seringa por quatro semanas durante três meses. Observar a retração do câncer prostático sendo a administração continuada. *Mulheres:* Uma injeção a cada quatro semanas durante, no máximo, seis meses. *Técnicas de reprodução assistida:* adminis-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

tração única nos dias 2 ou 3 do ciclo (fase folicular) ou no dia 22 do ciclo (fase lútea). *Puberdade precoce:* 50 mcg/kg a cda quatro semanas por via IM.

TROPISETRON, Cloridrato de

Uso adulto e pediátrico (acima de dois anos).

APRESENTAÇÃO: *Solução injetável:* Ampolas contendo 5 ml de solução incolor na dosagem de 5 mg. *Oral:* Cápsulas na dosagem de 5 mg.

ARMAZENAMENTO: Temperatura ambiente (abaixo de 30ºC), ao abrigo da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em infusão de 15 minutos a 24 horas. Via oral (VO)

DILUIÇÃO: *Ampola:* Diluir em 100 ml de Cloreto de sódio 0,9%, glicose 5%, manitol 10% ou Ringer.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: 2-8ºC: até sete dias.

MEIA-VIDA: Aproximadamente 20 minutos.
DURAÇÃO: 24 horas.

DESCRIÇÃO: Antiemético e antinauseante Potente antagonista competitivo, altamente potente e seletivo dos receptores 5-HT_3. Sofre biotransformação hepática extensiva.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 71%.

INDICAÇÕES: Prevenção das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia do câncer.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação.

REAÇÕES ADVERSAS: *Transitórias:* Cefaléia. Constipação. Diarréia. Dor abdominal. Fadiga. Vertigens.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Rifampicina ou outros agentes indutores de enzimas hepáticas:* diminuição da concentração plasmática da tropisetron.

POSOLOGIA: *Crianças acima de 2 anos:* 0,2 mg/kg, até a dose máxima diária de 5 mg. *Primeiro dia:* Endovenosa. *Segundo dia ao sexto dia:* Via oral pela manhã ou uma hora antes da ingestão de alimentos. *Adultos: Primeiro dia:* Endovenosa *Segundo dia ao sexto dia:* Via oral pela manhã ou uma hora antes da ingestão de alimentos

EXCREÇÃO: Urina e fezes, na proporção de 5:1.

MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO: Cerca de oito horas nos metabolizadores rápidos e até 45 horas nos metabolizadores lentos.

VIMBLASTINA, Sulfato de

Sigla: VLB.
Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo substância liofilizada de cor branca na dosagem de 10 mg. Ou, frasco-ampola contendo substância na dosagem de 10 mg (10 ml).

ARMAZENAMENTO: 2-8°C, proteger da luz.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em *bolus* (dois a cinco minutos) ou sob infusão contínua (30 minutos).

ADMINISTRAÇÃO INTRATECAL É FATAL.

pH: Entre 3,5 e 5,5.

OSMOLARIDADE: A concentração de 1 mg/ml em cloreto de sódio 0,9% é de 278 mOsm/kg.

RECONSTITUIÇÃO: Para substância liofilizada 10 ml de cloreto de sódio 0,9% ou cloreto de sódio 0,9% com preservativo (fenol ou álcool benzílico), resultando em uma solução a 1 mg/ml.

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: Para substância liofilizada: 2-8°C (com preservativo): 30 dias, ao abrigo da luz. 25ºC (com preservativo): 10 dias, ao abrigo da luz. Com diluente comum descartar as soluções previamente diluídas.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

DILUIÇÃO: Diluídos com cloreto de sódio 0,9% (preferencial) ou glicose a 5% (100-200 ml).

VESICANTE.

ESTRUTURA QUÍMICA:

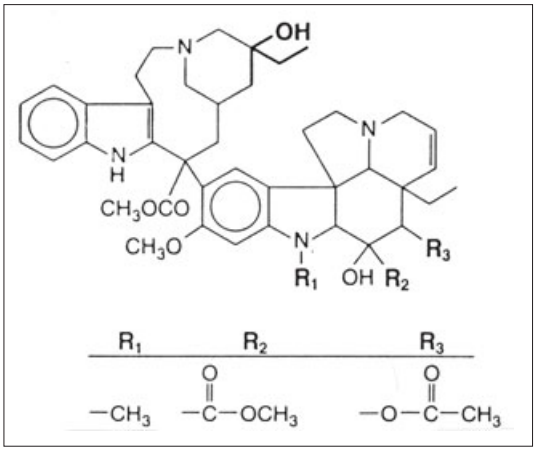


Fig. 11.63 — *Estrutura química do sulfato de vimblastina.*

FÓRMULA MOLECULAR:
$C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$.

DESCRIÇÃO: Usada como sulfato, a vimblastina bloqueia a mitose, detém as células em metáfase e também pode interferir no metabolismo dos aminoácidos. Sua ação é específica na fase M do ciclo de divisão celular. É um alcalóide extraído da *Vinca Rosea Linn.* Não atravessa a barreira hematoencefálica em quantidades significativas.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 80%.

BIOTRANSFORMAÇÃO HEPÁTICA: Metabólito desacetilvimblastina.

PRECAUÇÕES: *Não* se deve usar scalp ou jelco em caso de infusão contínua superior a 30 minutos. *Usar cateter central*. *Evitar* uso de filtros de infusão de nylon por adsorverem a droga.

INDICAÇÕES: *Tratamento paliativo:* Carcinoma avançado dos testículos. Doença de Hodgkin generalizada (estádios III e IV, modificação Ann Arbor do sistema Rye de estadiamento). Doença de Letterer-Siwe (histiocitose X). Linfoma histiocítico. Linfoma linfocítico (nodular e difuso, bem e mal diferenciado). Micoses fungóides (estadios avançados). Sarcoma de Kaposi.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez. Lactação. Granulocitopenia. Varicela existente ou recente, herpes-zóster. A relação risco-benefício deve ser avaliada na presença de depressão da medula óssea, gota, disfunção hepática, infecção.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (freqüente). Anemia. Anorexia. Cólica abdominal. Constipação. Convulsões. Dor de cabeça. Dor na mandíbula. Dor no local do tumor. Dor nos ossos. Em caso de extravasamento: celulite e flebite. Extravasamento ocasiona grave lesão tecidual (vesículas e necrose). Hipertensão. Infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (nos casos de usos simultâneos de vimblastina, bleomicina e cisplatina). Íleo paralítico. Leucopenia (mais comum). Mal-estar. Náuseas e vômitos. Neurotoxicidade menor que a vincristina. Supressão gonodal. Toxicidade pulmonar: edema pulmonar agudo, broncoespasmo, angústia respiratória aguda, infiltrados pulmonares intersticiais e dispnéia. Trombocitopenia.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A vimblastina pode aumentar a concentração de ácido úrico no sangue, razão pela qual pode ser necessário readequar a dose da medicação antigotosa (alopurinol, colchicina, probenecida). *Fenitoína:* diminui níveis de fenitoína. Os depressores da medula óssea, a radioterapia e os fármacos que produzem discrasia sangüínea aumentam os efeitos depressores sobre a medula óssea.

INCOMPATIBILIDADE: Heparina. Cefepima. Furosemida. Bomba de infusão tipo Insusaid e filtros de infusão de náilon.

POSOLOGIA: *Sarcoma de Kaposi:* 6 mg/m^2 EV no 1º dia segundo o regime ABV (doxorrubicina + bleomicina + vimblastina). Repetir o ciclo a cada 28 dias. *Doença de Hodgkin:* 6 mg/m^2 EV no 1º e 15º dia. Repetir o ciclo a cada 28 dias segundo o regime ABVD (doxorrubicina + bleomicina + vimblastina + dacarbazina). Ou, 4 mg/m^2 EV no 1º, 8º e 15º dia. Repetir o ciclo a cada 28 dias segundo o regime EVAP (etoposido + vimblastina +

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

citarabina + cisplatina). *Câncer de testículo:* 0,15 mg/kg EV no 1º e 2º dia. Repetira ciclo a cada 21 dias segundo o regime PVB (cisplatina + vimblastina + bleomicina). Ou, 4 mg/m^2 EV no 1º dia. Repetir o ciclo a cada 21 dias segundo o regime VAB-6 (vimblastina + dactinomicina + bleomicina + cisplatina + ciclofosfamida). Ou, 0,1 mg/kg EV no 1º e 2º dia. Repetir o ciclo a cada três semanas, segundo o regime de salvamento VIP (vimblastina + ifosfamida + cisplatina + mesna). OBS.: Nos pacientes com disfunção hepática, recomenda-se empregar uma dose reduzida. Se bilirrubina entre 1,5-3 mg/100 ml e TGO 60-180 mg/dl administrar somente 50% da dose. Não administrar quando a bilirrubina estiver > 3,0 mg/dl ou TGO > 180 mg/dl. Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção renal.

EXCREÇÃO: Principalmente pela bile. Fezes (30%). Urina (21%).

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, Atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina. Uréia e creatinina. RX tórax PA.

VINCRISTINA, Sulfato de

Sigla: VCR.
Uso adulto e pediátrico.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo solução na dosagem de 1 mg (2 ml). Ou, frasco-ampola contendo substância liofilizada na dosagem de 1 mg.

ARMAZENAMENTO: 2-8°C, ao abrigo da luz. *Não congelar*.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa em *bolus* (concentração mínima de 0,1 mg/ml) ou sob infusão contínua. Não deve ser administrado por via intramuscular, subcutânea ou intratecal.

ADMINISTRAÇÃO INTRATECAL É FATAL. Se administrar em infusão contínua usar EQUIPO FOTOSSENSÍVEL**.**

RECONSTITUIÇÃO: 10 ml de água destilada estéril. Tem produto que já vem diluído (2 ml).

ESTABILIDADE APÓS RECONSTITUIÇÃO: 2-8°C: 14 dias.

DILUIÇÃO: Diluído apenas em cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. *Não* utilizar soluções que alterem a faixa de pH (3,5 a 5,5) para mais ou para menos.

OSMOLARIDADE: A concentração de 1 mg/ml é de 610 mOsm/g.

ESTRUTURA QUÍMICA:

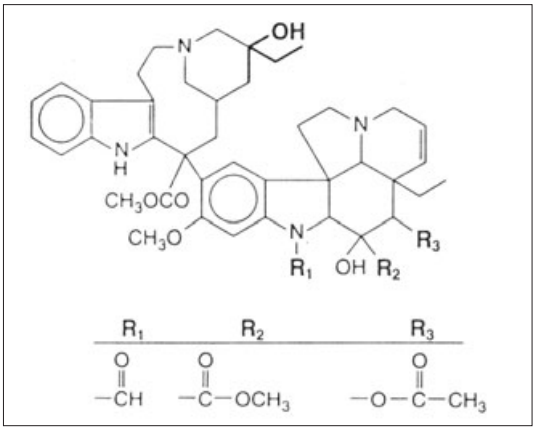


Fig. 11.64 — *Estrutura química do sulfato de vincristina.*

DESCRIÇÃO: A vincristina bloqueia a mitose, detém as células em metáfase e também interfere no metabolismo dos aminoácidos. Sua ação é específica da fase M do ciclo de divisão celular. Biotransformação hepática. Não cruza a barreira hematoencefálica em quantidades significativas.

VESICANTE.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 75%.
Se administrar sob infusão contínua acima de meia hora não usar scalp ou jelco, e sim acesso venoso central (*cateter*).

INDICAÇÕES: *Principal indicação:* **Leucemia aguda.** Em combinação com outros agentes quimioterápicos, na doença de Hodgkin, linfomas malignos não-Hodgkin (tipos linfocíticos, de células mistas, histiocísticos, não diferenciado, nodulares e difusos), rabdomiossarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, carcinoma do cérvix uterino, câncer de mama, sarcoma osteogênico, micose fungóide, sar-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

coma de Ewing, melanoma maligno, carcinoma *oat cell* do pulmão e tumores ginecológicos da infância. Mieloma múltiplo.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Forma desmielinizante da Síndrome de Charcot-Marie-Tooth. Gravidez. Lactação. *Não* deve ser administrado a pacientes que estejam recebendo radioterapia que inclui o fígado. Herpes-zóster, varicela existente ou recente. A relação risco-benefício deve ser avaliada na presença de antecedentes de gota, disfunção hepática, leucopenia, doença neuromuscular.

REAÇÕES ADVERSAS: Anemia. Hepatotoxicidade. Hipotensão e hipertensão. Leucopenia e a trombocitopenia, são usadas como indicadores da eficácia da medicação. Mialgia. Nefropatia úrica aguda. Neurotoxicidade (mais comum). Obstipação. Oligo ou azoospermia. Toxicidade pulmonar (broncoespasmo e dispnéia aguda). Requerem atenção médica se persistirem ou são nocivos: distensão abdominal, diarréia, perda de peso, náuseas e vômitos, erupções cutâneas. São de incidência mais freqüente: alopecia (12% a 45%), visão dupla e turva, dificuldade para andar, cefaléias, debilidade, constipação, edemas dos membros inferiores. São de incidência menos freqüente: enjôos, confusão, alucinações, anorexia, crises convulsivas, micção dolorosa ou difícil.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: *Administração com doxorrubicina e prednisona:* pode produzir maior depressão medular, não sendo aconselhável tal combinação. *Alopurinol:* pode aumentar a incidência de depressão da medula óssea induzida por citotóxico. *Anticoagulantes:* potencializa a ação dos anticoagulantes. *Asparaginase (uso simultâneo):* pode provocar neurotoxicidade aditiva. *Digoxina:* reduz a biodisponibilidade da digoxina. *Fenitoína:* redução dos efeitos da fenitoína. *Medicamentos que causam depressão da medula óssea, a radioterapia e os fármacos que produzem discrasias sangüíneas:* podem aumentar os efeitos depressores sobre a medula óssea. *Mitomicina-C:* reações de dispnéia aguda e broncoespasmo grave foram freqüentes. *Paclitaxel e cisplatina:* potencializa a neurotoxicidade.

INCOMPATIBILIDADE: Bicarbonato de sódio. Cefepima. Filtros de infusão e bolsas de polisiloxane. Furosemida. Idarubicina.

POSOLOGIA: *Mieloma múltiplo:* 0,4 mg/dia EV de infusão contínua no 1º-4º dia, como parte do regime VAD. Repetir a cada 28 dias (N Engl J Med 310: 1353-1356, 1984). Ou, 0,03 mg/kg EV no 1º dia, como parte do Protocolo M2 (vincristina + carmustina + melfalano + ciclofosfamida + prednisona). Repetir o ciclo a cada 35 dias (Am J Med 63: 897-903, 1977). *Sarcomas de tecidos moles:* 1,5 mg/m^2 EV no 1º e 5º dias (máximo de 2 mg), como parte do regime CYVADIC. Repetir o ciclo a cada 21 dias (J Gim Oncol 13: 1537-1545,1995). *Linfoma não-Hodgkin baixo grau:* 1,4 mg/m^2 EV no 1º dia (máximo 2 mg), como parte do regime CVP (ciclofosfamida + vincristina + prednisona). Repetir a cada 21 dias. Ou, 1,4 mg/m^2 EV no 1º dia (máximo 2 mg), como parte do regime CHOP (ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisona). Repetir a cada 21 dias. *Linfoma não-Hodgkin grau intermediário:* 1,4 mg/m^2 EV no 1º dia (máximo 2 mg), como parte do regime CHOP. Repetir a cada 21 dias. Ou, 1,4 mg/m^2 EV no 1º dia (máximo 2 mg), como parte do regime CHOP + rituximab. Repetir a cada 21 dias. *Doença de Hodgkin:* 1,4 mg/m^2 EV no 1º e 8º dia, como parte do regime MOPP. Repetir a cada 28 dias (Ann Intern Med 73: 881-895, 1975). Ou, 1,4 mg/m^2 EV no 1º dia (máximo 2 mg), como parte do regime MOPP/ABVD Híbrido. Repetir a cada 28 dias (J Clin Oncol 3:1174-1182, 1985). *OBS.:* Não é necessário reduzir a dose em caso de disfunção renal. Nos pacientes com disfunção hepática, recomenda-se empregar uma dose reduzida. Se bilirrubina entre 1,5-3 mg/100 ml e TGO 60-180 mg/dl administrar somente 50% da dose. Não administrar quando a bilirrubina estiver > 3,0 mg/dl ou TGO > 180 mg/dl.

SUPERDOSAGEM: Pode ser tratada com 100 mg de leucovorina EV a cada três horas, nas primeiras 24 horas, e depois, a cada seis horas durante 48 horas. Considerar outras medidas de suporte: uso de anticonvu!sivantes, enemas ou catárticos, monitoramento do sistema cardiovascular e hemograma completo.

EXCREÇÃO: Bile (67%) e cerca de 12% pela urina.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina (AP). Fosfatase alcalina.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

VINORELBINA, Ditartarato de

Uso adulto.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo solução incolor na dosagem de 10 mg (1 ml) e 50 mg (5 ml).

ARMAZENAMENTO: 2-8°C e ao abrigo da luz. Se mantido em temperatura ambiente (25ºC): 72 horas.
Preferencialmente em acesso venoso central (cateter).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa sob infusão contínua de 15-20 minutos.

pH: Aproximadamente 3,5.

DILUIÇÃO: 125 ml de cloreto de sódio 0,9%.

ESTABILIDADE APÓS DILUIÇÃO: Temperatura ambiente (até 30ºC) e protegido da luz: até 24 horas.

EQUIPO FOTOSSENSÍVEL.

ESTRUTURA QUÍMICA:
É um alcalóide da vinca semi-sintético (3', 4'-dideidro-4'-desoxi-8'-norvinca leucoblastina) obtido por modificação do anel catarantínico da molécula.

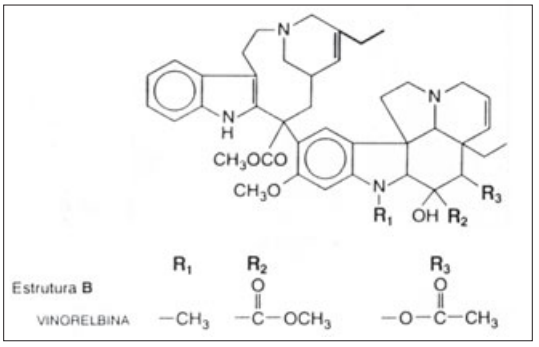


Fig. 11.65 — *Estrutura química do ditartarato de vinorelbina.*

DESCRIÇÃO: Antineoplásico citostático, da família dos alcalóides da vinca. A vinorelbina bloqueia a mitose em fase G_2 + M e provoca a morte celular em interfase ou na mitose seguinte. Sua ação consiste na inibição do fuso mitótico por bloqueio da polimerização da tubulina. Administrado por via sistêmica, produzindo rápida captação pelos tecidos e conferindo meia-vida bastante curta (três minutos). No plasma a curva de eliminação é bifásica ou trifásica. O metabolismo é hepático, originando dois ou três metabólitos inativos.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 50% a 80%.

VESICANTE.

INDICAÇÕES: Tratamento de carcinoma de pulmão não de pequenas células. Carcinoma de mama metastático. Câncer de esôfago. Carcinoma de próstata resistente a hormonioterapia. Câncer de colo de útero e outras neoplasias sensíveis aos alcalóides da vinca.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao fármaco e aos componentes da fórmula. Gravidez e aleitamento. Pacientes com insuficiência hepática grave. *Não* deve ser administrado concomitantemente à radioterapia cujos campos incluam o fígado.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia (moderada e progressiva): 10%-12% dos casos. Anorexia. Broncoespasmo (minutos depois da administração ou várias horas depois). Constipação. Diarréia. Dispnéia. Dor na mandíbula. Elevação transitória das enzimas hepáticas. Em caso de extravasamento, necrose e formação de vesículas no local. Fadiga generalizada (35%); a incidência aumenta com as doses cumulativas. Flebite e dor no sítio de injeção: 20% (a incidência se reduz ao se empregar sistemas implantáveis ou infusão curta). Mucosite. Náuseas e vômitos leves a moderados (44% e 20%, respectivamente), ocorrem nas primeiras 24 horas do tratamento. Paresia intestinal (manifestação principal). Toxicidade hematológica: neutropenia em mais de 50% dos casos (19% severa). Trombocitopenia leve a moderada. Anemia moderada (Hb < 8 g/dl em 9%). Toxicidade neurológica: redução dos reflexos osteotendinosos em 20%. Secreção inadequada de hormônio antidiurético (SIADH).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A neurotoxicidade do fármaco, que é acumulativa, pode ser potencializada ao se empregarem outros agentes neurotóxicos. *Cisplatina:* aumenta a granulocitopenia. *Mitomicina-C:* aumenta incidência de reações pulmonares agudas.

INCOMPATIBILIDADE: Aciclovir. Alopurinol. Aminofilina. Anfotericina B. Bicarbonato de sódio. Cefotetan. Fluorouracil. Furosemida. Mitomicina-C. Tiotepa.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

POSOLOGIA: Diluir em 125 ml de cloreto de sódio 0,9% e infundida em um periodo curto de tempo (15 a 20 minutos). A administração deve ser seguida de lavagem abundante da veia por solução fisiológica. Lavagem rápida da veia com 500 ml de cloreto de sódio 0,9% (previne flebite quimica). *Câncer de mama:* 25 mg/m^2 EV no 1º e 8º dias e 50 mg/m^2 de doxorrubicina no 1º dia. Repetir o ciclo a cada 21 dias (J Clin Oncol 12: 1764-1770, 1994). Ou, 30 mg/m^2 EV no 1º e 8º dias e 135 mg/m^2 de paclitaxel EV por três horas no 1º dia. Repetir o ciclo a cada 28 dias (J Clin Oncol 17: 74-81, 1999). *Isolado*: 30 mglm^2 EV no 1º dia. Repetir o ciclo a cada sete dias (Semin Oncol 22 (suppl 5): 22-28, 1995. *Câncer de mama metastático:* Vinorelbina 25 mg/m^2, LV, Dl e D8 e capecitabina 825 mg/m^2, VO, duas vezes ao dia, Dl-D14 (Proc ASCO 22: 270, 2003). *Câncer de mama metastático, previamente tratado com antraciclinas e/ou taxanos:* Vinorelbina 25 mg/m^2, EV, Dl e D8 e 800 mg/m^2 de gemcitabina, EV, Dl e D8. Intervalo de três semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. (Proc ASCO 22: 256, 2003). *Carcinoma de cérvice uterino:* 25 mg/m^2 nos dias 1 e 8 LV e 80 mg/m^2 de cisplatina no dia 1. Repetir o ciclo a cada 21 dias (J Clin Oncol 17: 756-760,1999). *Câncer de cabeça e pescoço:* 25 mg/m^2 nos dias 1 e 8 EV e 80 mg/m^2 de cisplatina no dia 1. Repetir o ciclo a cada 21 dias, como parte do regime VP (J Clin Oncol 18: 293-296 1995). *Carcinoma de naso faringe resistente a tratamento com platina:* 20 mg/m^2 de vinorelbina seguida de gemcitabina 1.000 mg/m^2 (infusão de 30 minutos), sendo administrados nos dias 1 e 8. Repetir o ciclo a cada 21 dias (Proc ASCO 22: 2057, 2003). *Câncer não de pequenas células do pulmão (NSCLC):* 25 mg/m^2 EV a cada sete dias (Anri Oncol 7: 815-820, 1996). Ou, 25 mg/m^2 LV no 1º dia e 300 mg/m^2 LV de carboplatina no 1º dia. Repetir o ciclo a cada 28 dias (Tumori 81: 112-116, 1995). Ou, 30 mg/m^2 EV no 1º, 8º e 15º dia e 120 mg/m^2 LV de cisplatina no 1º dia. Repetir o ciclo a cada 28 dias (J Clin Oncol 13: 2166-2173, 1995). Caso haja extravasamento, não retirar a agulha. Aspirar o conteúdo celular subcutâneo e aplicar compressas quentes.

Tabela 11.17
Redução em Caso de Alteração Hepática

Bilirrubina Total (mg/dl)	*Redução da Dose (%)*
≤ 2	Não reduzir
2,0 a 3,0	50
31, a 5,0	75
> 5,0	Não administrar

EXCREÇÃO: Fezes (50% a 70%). Apenas 12% são eliminados pela urina.

EXAMES SOLICITADOS: Hemograma completo. Plaquetas. TGO, TGP, Bilirrubina total e frações, Atividade de protrombina (AP) Fosfatase alcalina.

NOVOS MEDICAMENTOS

ALIMTA® (PEMETREXED)

INDICAÇÕES: Câncer de não pequenas células de pulmão (NSCLC). Mesotelioma pleural maligno. Câncer de mama metastático (fase I). Câncer coloretal metastático (fase II) associado a oxaliplatina. Câncer de células transicionais (TCC) de bexiga (Proc ASCO 22: 1653, 2003). Alternativa menos tóxica em câncer recorrente de pulmão.

Bibliografia: 1) Proc ASCO 22: 1108, 2003. **2)** Proc ASCO 22: 159, 2003. **3)** Proc ASCO 22: 1653, 2003. **4)** Proc ASCO 22: 2503, 2003. **5)** Proc ASCO 22: 2513, 2003. **6)** Proc ASCO 22: 2602, 2003. **7)** Proc ASCO 22: 2644, 2003.

ARANESP® (DARBEPOETINA ALFA)

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa. Subcutâneo (SC).

INDICAÇÃO: Tratamento da anemia induzida pela quimioterapia.

CONTRA-INDICAÇÃO: Pacientes com hipertensão descontrolada.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

REAÇÕES ADVERSAS: Diarréia. Dispnéia. Edema. Fadiga. Febre. Náusea. Vômito.

Bibliografia: 1) Proc ASCO 22: 2196, 2003. **2)** Proc ASCO 22: 2241, 2003. **3)** Proc ASCO 22: 2467, 2003. **4)** Proc ASCO 22: 2944, 2003. **5)** Proc ASCO 22: 3003, 2003. **6)** Proc ASCO 22: 3077, 2003. **7)** Proc ASCO 22: 3118, 2003. **8)** Proc ASCO 22: 3145, 2003. **9)** Proc ASCO 22: 3149, 2003. **10)** Proc ASCO 22: 3162, 2003.

CAMPATH® (ALEMTUZUMAB)

INDICAÇÕES: Leucemia linfocítica de células-B (B-CLL) em pacientes previamente tratados com agentes alquilantes e que tiveram falha na terapia com fludarabina.

POSOLOGIA: 3 mg/EV/duas horas de infusão/dia.

Bibliografia: 1) Proc ASCO 21: 1099, 2002. **2)** Proc ASCO 22: 2330, 2003.

DIPEPTIVEN® (ALANIL-GLUTAMINA 20%)

APRESENTAÇÃO: Dipeptiven® injetável: 8,2 g (alanil) + 13,46 g (glutamina)/100 ml (ou frasco 50 ml). Reduz a mucosite. Reduz o risco de infecções. Melhora o sistema imunológico. Melhora a função intestinal.

Bibliografia: 1) Bone Marrow Transplant 22: 281 - 284, 1998. **2)** Eur J Cancer 35: 202 - 207, 1999. **3)** Gastroenterol 107: 1595 - 1601, 1994.

ERBITUX® ou IMC-C225 (CETUXIMAB)

INDICAÇÕES: Tumores de intestino, crânio, pâncreas, garganta e pulmão. Anticorpo monoclonal.

Bibliografia: 1) Proc ASCO 21: 504, 2002. **2)** Proc ASCO 21: 536, 2002. **3)** Proc ASCO 21: 633, 2002. **4)** Proc ASCO 21: 900, 2002. **5)** Proc ASCO 22: 1012, 2003. **6)** Proc ASCO 22: 1993, 2003. **7)** Proc ASCO 22: 2000, 2003. **8)** Proc ASCO 22: 2582, 2003. **9)** Proc ASCO 22: 2587, 2003. **10)** Proc ASCO 22: 787, 2003. **11)** Proc ASCO 22: 817, 2003. **12)** Proc ASCO 22: 890, 2003.

IRESSA® ou ZD 1839 (GEFITINIB)

INDICAÇÕES: Câncer de pulmão de não-pequenas células em estádio avançado. Câncer colorretal metastático. Carcinoma de células renais recorrente. Melhora dos sintomas e redução do tumor em alguns casos. Sobrevida média de oito meses. Inibidor da tirosinacinase do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR). Está em fase de desenvolvimento.

REAÇÕES ADVERSAS: Diarréia grau 3 (250 mg - 1%; 500 mg - 8,5%). *Rash* cutâneo graus 3 e 4 (250 mg - 1%; 500 mg - 6,6%).

Bibliografia: 1) Proc ASCO 21: 1166, 2002. **2)** Proc ASCO 21: 1167, 2002. **3)** Proc ASCO 21: 1188, 2002. **4)** Proc ASCO 21: 1195, 2002. **5)** Proc ASCO 21: 1269, 2002. **6)** Proc ASCO 21: 1274, 2002. **7)** Proc ASCO 21: 130, 2002. **8)** Proc ASCO 21: 325, 2002. **9)** Proc ASCO 21: 376, 2002. **10)** Proc ASCO 22: 1036, 2003. **11)** Proc ASCO 22: 1062, 2003. **12)** Proc ASCO 22: 1623, 2003. **13)** Proc ASCO 22: 2535, 2003. **14)** Proc ASCO 22: 2695, 2003. **15)** Proc ASCO 22: 2729, 2003. **16)** Proc ASCO 22: 396, 2003. **17)** Proc ASCO 22: 528, 2003.

MYLOTARG® (GEMTUZUMAB OZOGAMICINA)

Frasco-ampola contendo 5 mg.
Faz parte de uma nova classe de terapia contra o câncer, chamada quimioterapia direcionada por anticorpos.
É um novo medicamento conjugando anticorpo anti-CD33 e uma antraciclina.
A atividade clínica em idosos (> 65 anos) com leucemia mielóide aguda (LMA) refratárias em fase II proporciona até 40% de respostas.

Bibliografia: 1) Proc ASCO 21: 1084, 2002. **2)** Proc ASCO 21: 1087, 2002. **3)** Proc ASCO 22: 2283, 2003. **4)** Proc ASCO 22: 2325, 2003. **5)** Proc ASCO 22: 2358, 2003.

NEULASTA™ (PEGFILGRASTIMA)

Adultos acima de 18 anos de idade.
Sigla: peg-G-CSF.

ARMAZENAMENTO: 2º - 8ºC. NÃO CONGELAR. Pode ser mantido até 30ºC por até

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

três dias. Não usar se estiver turvo ou com partículas no interior. NÃO AGITAR.

APRESENTAÇÃO: Seringa pré-carregada contendo 6 mg de pegfilgrastim em 0,6 ml para injeção subcutânea (SC).

DESCRIÇÃO: Para produzir a pegfilgrastim, uma molécula de glicol do monometoxipolietileno de 20 Kd é ligada covalentemente ao resíduo do metionil do N-terminal da Filgrastima. CITOCINA.

MEIA-VIDA: 15 a 80 horas após a injeção subcutânea.

INDICAÇÃO: Para diminuir a incidência de infecção, como manifestado pela neutropenia febril, nos pacientes com doença não mielóide que receberam drogas anticâncer mielossupressivas associada com uma incidência clínica significativa de netropenia febril.

CONTRA-INDICAÇÕES: Hipersensibilidade a proteínas derivadas da *E. coli*, pegdilgrastim, filgrastima, ou todos os outros componentes do produto. Crianças e adolescentes com peso menor que 45 kilos.

PRECAUÇÕES: Não deve ser administrado no período entre 14 dias antes e 24 horas após a administração da última dose de quimioterápico citotóxico. Não foi estudado em pacientes que receberam terapia com radiação. Não foi estabelecido o uso em pacientes pediátricos.

REAÇÕES ADVERSAS: Alopecia. Anorexia. Artralgia. Aumento de LDH (19%), aumento de fosfatase alcalina (9%) e aumento de ácido úrico (8%). Constipação. Diarréia. Dor abdominal. Dor óssea (> 10%). Edema periférico. Estomatite. Fadiga. Febre. Insônia. Mucosite. Náuseas (pouco comum – < 1%). Tontura. Vômito.

POSOLOGIA: Injeção única (subcutânea) de 6 mg administrado uma vez por ciclo de quimioterapia. Administrar no quadrante superior direito das nádegas ou no abdômen (exceto em volta do umbigo).

Bibliografia: 1) Proc ASCO 22: 2116, 2003. **2)** Proc ASCO 22: 2384, 2003. **3)** Proc ASCO 22: 2799, 2003. **4)** Proc ASCO 22: 2826, 2003. **5)** Proc ASCO 22: 3209, 2003. **6)** Proc ASCO 22: 708, 2003.

PALONOSETRON

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa (EV). Via oral (náuseas e vômitos no pós-operatório).

DESCRIÇÃO: É um potente antagonista 5-HT3, altamente seletivo dos receptores de serotonina-3.

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: 62%.

INDICAÇÕES: Eficácia na êmese aguda (0 a 24 horas) e tardia (dois a cinco dias) nos pacientes que receberam quimioterapia moderada ou altamente emetogênica, assim como, na prevenção de náuseas e vômitos no pós operatório.

CONTRA-INDICAÇÃO: Hipersensibilidade ao fármaco.

REAÇÕES ADVERSAS: Dor de cabeça. Constipação. Dor abdominal. Ansiedade. Vertigem, tontura. Prurido e *rash*.

POSOLOGIA: 0,25 mg ou 0,75 mg, EV, 30 minutos antes da quimioterapia moderada ou altamente emetogênica.

EXCREÇÃO RENAL: 40% (inalterado).

Bibliografia: 1) Proc ASCO 22: 2918, 2003. **2)** Proc ASCO 22: 2932, 2003. **3)** Proc ASCO 22: 3028, 2003. **4)** Proc ASCO 22: 3041, 2003.

PANOREX® (EDRECOLOMAB)

Sigla: EDR.
Anticorpo monoclonal (17-1A antibody).

INDICAÇÕES: Estádio II de câncer colorretal. Estádio III de câncer colorretal sozinho ou em combinação com 5-fluorouracil e leucovorina.

BIBLIOGRAFIA: 1) Annals of Oncology, Vol. 11, Suppl. 4, October 2000, page 47. **2)** Lancet Aug 31; 360 (9334): 671 – 677, 2002. **3)** Proc ASCO 21: 508, 2002.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

RASBURICASE

ARMAZENAMENTO: 2 - 8ºC. Não congelar.

APRESENTAÇÃO: Frasco-ampola contendo pó na dosagem de 1,5 mg e ampola contendo solvente (2 ml). Reconstituir o frasco-ampola com o solvente contido na ampola.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Endovenosa.

DESCRIÇÃO: A rasburicase é uma uratoxidade obtida por recombinação genética em estirpe *Saccharomyces cerevisiae*. A rasburicase atua transformando o ácido úrico já formado em alantoína, mais hidrossolúvel que o ácido úrico, senda assim prontamente eliminado pelos rins. As vantagens da rasburicase são: 1) Atua no ácido úrico já formado, enquanto o alopurinol atua impedindo a formação de novo ácido úrico. 2) Rápida normalização dos níveis de ácido úrico pela rasburicase (até quatro horas), enquanto o alopurinol pode precisar de até 48 horas para atingir o mesmo efeito. 3) Não há necessidade de hiperidratação e alcalinização com o uso da rasburicase. 4) Uso endovenoso. 5) A quimioterapia pode ser iniciada ou retomada mais precocemente, pois a resposta terapêutica é muito rápida.

INDICAÇÃO: Indicado para profilaxia e prevenção de hiperuricemia que se desenvolve na síndrome de lise tumoral. A rápida elevação das taxas de ácido úrico no sangue é a principal conseqüência biológica da síndrome de lise tumoral, freqüentemente observada em hemopatias malignas, principalmente em crianças, em decorrência da quimiossensibilidade destes tumores, no início do tratamento. O maior risco ligado à síndrome da lise tumoral, que pode ser associada a outros distúrbios metabólicos, é a insuficiência renal aguda causada pelo depósito de cristais de ácido úrico. Esta é uma complicação grave, muitas vezes fatal, que requer diálise renal freqüente.

POSOLOGIA: A dose recomendada é de 0,20 mg/kg/dia. Uma vez por dia em 50 ml de cloreto de sódio 0,9% durante 30 minutos. A duração do tratamento pode variar entre cinco e sete dias. Sem reajuste de dose para pacientes com insuficiência renal ou hepática.

TARCEVA® ou OSI 774

INDICAÇÕES: Câncer de ovário, cabeça e pescoço.

DESCRIÇÃO: Inibidor seletivo do EGFR tirosina quinase.

POSOLOGIA: 150 mg/dia. Reação adversa mais comum é a irritação na pele (acneiformes).

Bibliografia: 1) Proc ASCO 21: 79, 2002. **2)** Proc ASCO 21: 81, 2002. **3)** Proc ASCO 22: 1352, 2003. **4)** Proc ASCO 22: 785, 2003. **5)** Proc ASCO 22: 852, 2003.

THIOXANTHONE® (SR 271425)

INDICAÇÕES: Tumores sólidos: mama, cólon, pâncreas, ovário, pele (melanoma). Leucemias e linfomas.

THYMITAQ® (NOLATREXED)

DESCRIÇÃO: Inibidor da síntese da timidilato.

INDICAÇÕES: Câncer de pâncreas metastático. Carcinoma hepatocelular.

Bibliografia: 1) Proc ASCO 22: 1157, 2003. **2)** Proc ASCO 22: 1172, 2003.

VELCADE™ (BORTEZOWIB)

ARMAZENAMENTO: 25ºC (15º - 30ºC).

APRESENTAÇÃO: Pó liofilizado contendo 3,5 mg de bortezowib.

RECONSTITUIÇÃO: 3,5 ml de cloreto de sódio 0,9%.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Via endovenosa (EV). Aprovado pelo FDA.

DESCRIÇÃO: É um dipeptídeo modificado do ácido borômico.

ESTRUTURA QUÍMICA:
[(1R)-3-metil-1-[[(2S)-1-oxo-3-fenil-2[(pirazimilcarbonil) amino] butil] ácido borônico.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

FÓRMULA MOLECULAR:
$C_{19}H_{25}BN_4O_4$

INDICAÇÃO: Tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam ao menos duas terapias prévias e demonstraram a progressão da doença na última terapia.

CONTRA-INDICAÇÕES: Pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Gravidez.

REAÇÕES ADVERSAS: Agitação, confusão, disordem psicótica. Anemia (32%). Ascite, íleo paralítico, melena, disfagia, pancreatite aguda, estomatite. Astenia (65%). Ataxia, coma, disartria. Bacteremia. Coagulação intravascular disseminada. Desordem cardíaca: agravamento da fibrilação atrial, *flutter* atrial, edema pulmonar, taquicardia ventricular. Efusão pleural, hipoxia, epistaxe, hemoptisia. Febre (36%). Hematúria, cálculo renal. Hiperbilirrubinemia. Trombose da veia porta. Hipocalcemia, hiperuricemia, hipocalemia, hiponatremia, síndrome da lise tumoral. Hipotensão ortostática/postural (12%). Náusea (64%), vômito (36%) e constipação (43%). Líquidos e reposição de eletrólitos devem ser administrados para impedir a desidratação. Neuropatia periférica (predominantemente sensorial). Neutropenia (24%). Perda de apetite (43%). Reação anafilática. Sérios efeitos adversos (50%). Trombocitopenia (43%).

POSOLOGIA: 1,3 mg/m²/dose, EV, em *bolus*, duas vezes semanalmente por duas semanas (dias 1, 4, 8 e 11) seguidas por um período de descanso de 10 dias (dias 12 – 21). Este período de três semanas é considerado um ciclo de tratamento. Ao menos 72 horas devem decorrer entre doses consecutivas.

Bibliografia: 1) Proc ASCO 22: 2337, 2003. **2)** Proc ASCO 22: 2338, 2003. **3)** Proc ASCO 22: 2339, 2003. **4)** Proc ASCO 22: 2341, 2003. **5)** Proc ASCO 22: 544, 2003.

ZARNESTRA® (R115777)

Bibliografia: 1) Proc ASCO 21: 1275, 2002. **2)** Proc ASCO 21: 14, 2002. **3)** Proc ASCO 21: 317, 2002. **4)** Proc ASCO 21: 342, 2002. **5)** Proc ASCO 21: 502, 2002. **6)** Proc ASCO 21: 517, 2002. **7)** Proc ASCO 21: 548, 2002. **8)** Proc ASCO 22: 853, 2003. **9)** Proc ASCO 22: 878, 2003.

ZEVALIN® (IBRITUMOMAB TIUXETAN)

INDICAÇÕES: Tratamento de pacientes com Linfoma não-Hodgkin do tipo de baixo grau quanto o folicular, refratários ao tratamento com rituxan. Linfoma não-Hodgkin de células B. Em 15% a 30% dos pacientes que tomaram tal medicamento os tumores desapareceram. Usa radioimunoterapia contra tumores. A droga busca determinadas substâncias químicas em células cancerosas e quando as encontra, a droga ataca as células e libera uma dose de radiação letal.

Bibliografia: 1) Proc ASCO 21: 1061, 2002. **2)** Proc ASCO 21: 1062, 2002. **3)** Proc ASCO 21: 1063, 2002. **4)** Proc ASCO 21: 1064, 2002. **5)** Proc ASCO 21: 1867, 2002. **6)** Proc ASCO 22: 2392, 2003. **7)** Proc ASCO 22: 2400, 2003. **8)** Proc ASCO 22: 2465, 2003. **9)** Proc ASCO 22: 760, 2003.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

BIBLIOGRAFIA

1. Acta Med Okayama 36: 39 – 47, 1982.
2. Am J Health Syst Pharm. 55: 1724 - 1726, 1998.
3. Am J Hematol 33: 86 – 89, 1990.
4. AMA Council on Scientific Affairs. Guidelines for handling parenteral antineoplastics. JAMA 253 (11): 1590 - 1592, 1985.
5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 1993: 1 - 28, 1993.
6. American Medical Association, Drug Evaluations, 1996.
7. Anderson H, Lund B, Bach P et al. Single-agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. J Clin Oncol 12: 1821 - 1826, 1994.
8. Ann Intern Med 111: 273 – 279, 1989.
9. Ann Oncol 11 (suppl 4): 48, 2000.
10. Ann Oncol 8: 155 – 162, 1997.
11. Araujo CE, De Marco M, Saporiti M. Congreso Iberoamericano de Oncologia, Madrid, November 3 - 6, 1985. Oncologia Iberoamericana 782 - 788, 1987.
12. Arbuck SG, Canetta R, Onetto N, Christian MC. Current dosage and chedule issues in the development of Paclitaxel. Semin Oncol 20 Suppl. 3: 31 - 39, 1993.
13. Ardizzoni A et al. Abstr. 12th Ann Meet Eur Soc Med Oncol, Nice, Nov. 28 - 30, 1986. Cancer Chemother. Pharmacol 18 (Suppl. 1): A3, abstr. 11, 1986.
14. ASHP Technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. Am J Hosp Pharm 47: 1033 - 1049, 1990.
15. Ayoub AC, Eira Frias MA da, Barros MA de, Kobayashi RM. Bases de enfermagem em quimioterapia. São Paulo: Lemar, 544 p, 2000.
16. Baird SB et al. A Cancer Source Book For Nurses. Atlanta. American Cancer Society, 348 p, 1991.
17. Baquiran DC, Gallagher J. Cancer chemotherapy handbook, 1st ed., Lippincott, 1998.
18. Barreiro EB. Bioisosterismo: importante estratégia de modificação molecular para o planejamento racional de medicamentos. Rev Bras Farm 72 (2): 34 - 38, 1991.
19. Baum M. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. Br J Cancer 57: 608 - 611, 1988.
20. Baur M, Kienzer HR, Rath T et al. Extravasation of Oxaliplatin. Clinical Course. Onkologie 23: 468 - 471, 2000.
21. Becher AE. Cancer Nursing. Mosby's Clinical Nursing Series. Harcout Brace Company. Philadelphia,1990.
22. Bleiberg H, de Gramont A. Oxaliplatin plus 5-fluorouracil: clinical experience in patients with advanced colorectal cancer. Semin Oncol 25 (2 suppl 5): 32 - 39, 1998.
23. Blood 80: 2203 – 2209, 1992.
24. Blood 82: 1695 – 1700, 1993.
25. Blood 84: 4064 – 4077, 1994.
26. Boarman DM, Baram J, Allegra CJ. Mechanism of leucovorin reversal of methotrexate cytotoxicity in human MCF-7 breast cancer cells. Biochem Pharmacol 40: 2651 - 2660, 1990.
27. Boles JM, Dutel JL, Briere J et al. Acute renal failure caused by extreme hyperphosphatemia after chemotherapy of an acute lymphoblastic leukemia. Cancer 3: (2) 425, 1984.
28. Bonassa EMA. Enfermagem em terapêutica oncológica. 2ª ed., São Paulo: Editora Atheneu, 2000.
29. Br J Cancer 77 (suppl 4): 1 - 3, 1988.
30. Br J Haematol 77: 419 - 424, 1991.
31. Brade WP, Nagel GA, Seeber S (eds.). Ifosfamide in Tumor Therapy. Karger, New York, 1987.
32. Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC). Adjuvant tamoxifeno in the management of operable breast cancer: the Scottish trial. Lancet 2: 171 - 175, 1987.
33. Buzaid AC. Manual de Oncologia Clínica do Hospital Sírio Libanês. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Ed., 2002.
34. Cancer 50: 2751 – 2756, 1982.
35. Cancer 52: 206 – 210, 1983.
36. Cancer 65: 1685 – 1691, 1990.
37. Cancer Chemother Pharmacol 45: 177 – 181, 2000.
38. Cancer Res 6110 - 6117, 1991.
39. Casy AF. The steric factor im medicinal chemistry. Dissymetric probes of pharmacological receptors. Plenum, New York, 1993.
40. Cervantes F, Ribera JM, Granena A et al. Tumor lysis syndrome with hypocalcemia in chronic granulocytic leukemia. Acta Haematol 68: 157, 1982.
41. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Calabresi P. Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: Goodman LS & Gilman AG. As Bases Famacológicas da Terapêutica. 9ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, Cap. 51: 909 - 949, 1996.
42. Chu E, Jr De Vita VT. Manual de Drogas Antineoplásicas em uso nos EUA, 2001. São Paulo: Andrei.
43. Clinical Oncological Society of Australia. Guidelines and recommendations for safe handling of antineoplastic agents. Med J Aust 1: 426 - 428, 1983.
44. Cohen LF, Balow JE, Magrath IT et al. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt´s lymphoma. Am J Med 68: 486, 1980.
45. Coleman RE et al. 3rd European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing, Stockholm, June 16 - 20, abstr. 460, 1985.
46. Colvin M. The comparative pharmacology of cyclophsphamide an ifosfamide. Semin Oncol 9 Suppl 1: 2 - 7, 1982.
47. Compêndio Médico. Dicionário Brasileiro de Medicamentos. 34ª ed. São Paulo: Andrei, 990 p, 1999.
48. Cordás TA, Barreto OCO. Interações Medicamentosas. São Paulo: Lemos Editorial & Gráficos Ltda, 1998.
49. Cryer PE, Kissane JM. Clinicopathologic conference. Malignant hypercalcemia. Am J Med 65: 486, 1979.
50. Davies DM (ed.). Textbook of adverse drug reactions. 3rd ed., Oxford: Oxford University Press, 1985.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

51. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 18: 2938 - 2947, 2000.
52. de Gramont A, Tournigand C, Louvet C et al. Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (folfox) in pretreated patients with metastatic advanced cancer. Revue de Medicine Interne 18: 769 - 775, 1997.
53. DeBraud F, Munzone E, Nole F et al. Synergistic activity of oxaliplatin and 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer with progressive disease while on or after 5-fluorouracil. Am J Clin Oncol 21: 279 - 283, 1998.
54. Depierre A. Proc Intern Holoxan-Symp Düsseldorf 154 - 155, 1977.
55. Deshpande PP, Danishefsky SJ. Total synthesis of the potential anticancer vaccine KH-1 adenocarcinoma antigen. Nature 387 (8): 164 - 166, 1997.
56. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. N Engl J Med 339: 357 - 363, 1998.
57. Dorr RT, Von Hoff DD. Cancer chemotherapy handbook. 2nd ed., Norwalk: Appleton & Lange, 1994.
58. Drug Information for the Health Care Professional. 16th ed., Massachusetts, U. S. Pharmacopeial Conv., Inc, 1996.
59. Einhorn LH. Cancer Chemother Pharmacol 18 (Suppl. 2): S45 - S50, 1986.
60. Evans WK. Rationale for the treatment of non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 9 (suppl 2): S5 - S14, 1993.
61. Ferrell B, Wisdom C, Wenzl C et al. Effects of controlled-release morphine on quality of life for cancer pain. Oncology Nursing Forum 16: 521 - 526, 1989.
62. Foley KM. The treatment of cancer pain. N Engl J Med 313: 84 - 95, 1985.
63. Folkman J & Ingber D. Inhibition of angiogenesis. Semin Cancer Biol 3: 89 - 96, 1992.
64. Fonseca SM et al. Manual de quimioterapia antineoplásica. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Ed, 65 - 70, 2000.
65. Fundação Oncocentro de São Paulo. Manual de enfermagem oncológica. São Paulo: FOSP, 190 p, 1996.
66. Gandhi V, Huang P, Xu Y-Z et al. Metabolism and action of 2´,2´-difluorodeoxycytidine: self-potentiation of cytotoxicity. In: Harkness RA, ed. Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A. New York, NY: Plenum Press 125 - 130, 1991.
67. Gibson GG, Skett P. Introduction to drug metabolism. Chapman & Hall, London, 1992.
68. Gill PS et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi´s sarcoma. J Clin Oncol 17: 1876 – 1880, 1999.
69. Gilman A. The initial clinical trial of nitrogen mustard. Am J Surg 105: 574 - 578, 1963.
70. Glossarium de Oncologia. Compêndio de Indicações Terapêuticas. 7ª ed. São Paulo: Eleá Ciência Editorial, 2002.
71. Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências Farmacêuticas - Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar. 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 560 p, 2000.
72. Green MR. New directions for chemotherapy in non-small-cell lung cancer. Chest 370S - 372S, 1993.
73. Grogan L, Sotos GA, Allegra CJ. Leucovorin modulation of fluorouracil. Oncology 7: 63 - 72, 1993.
74. Heim ME et al. J Cancer Res Clin Oncol 100: 113 - 116, 1981.
75. Hertel LW, Boder GB, Kroin JS et al. Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine (2´,2´-difluoro-2´-deoxycytidine). Cancer Res 50: 4417 - 4422, 1990.
76. Instituto Nacional do Câncer. Ações de enfermagem para o controle do câncer. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, INCA, 240 p, 1995.
77. J Am Soc Hematol 81: 2215 - 2222, 1991.
78. J Clin Oncol 10: 1579 – 1591, 1992.
79. J Clin Oncol 10: 311 - 315, 1992.
80. J Clin Oncol 10: 912 – 922, 1992.
81. J Clin Oncol 12: 1323 – 1334, 1994.
82. J Clin Oncol 12: 1535 - 1540, 1994.
83. J Clin Oncol 12: 1764 – 1770, 1994.
84. J Clin Oncol 12: 2005 – 2012, 1994.
85. J Clin Oncol 13 (8): 1860 – 1870, 1995.
86. J Clin Oncol 15: 2183, 1997.
87. J Clin Oncol 15: 2274 – 2279, 1996.
88. J Clin Oncol 15: 2385 – 2393, 1997.
89. J Clin Oncol 15: 2403 – 2413, 1997.
90. J Clin Oncol 15: 915 – 920, 1997.
91. J Clin Oncol 17: 1736 – 1744, 1999.
92. J Clin Oncol 17: 74 – 81, 1999.
93. Jain RK. Barriers to drug delivery in solid tumors. Scientific American 271 (1): 42 - 49, 1994.
94. Jakoby WB (ed.). Enzymatic basis of detoxication. 2 vols., New York: Academic, 1980.
95. Jones R. B. et al. Safe handling of chemotherapeutic agents: A report from the Mount Sinai Medical Center. CA-A Cancer Journal for Clinicians 33 : 258 - 263, 1983.
96. Jordan VC & Murphy CS. Endocrine pharmacology of antiestrogens as antitumor agents. Endocr Rev 11: 578 - 610, 1990.
97. Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. Clin Pharmacol Ther 59: 52 - 61, 1996.
98. Kamat AM & Lamm DL. Current trends in intravesical. Contemporary Urology. August 2000.
99. Kanner RM, Foley KM. Patterns of narcotic drug in use in a cancer pain clinic. Ann NY Acad Sci 362: 161 - 172, 1981.
101. Katzung BG. Farmacologia Clínica. Porto Alegre: Artes Médicas, 1991.
102. Kaye SB. Gemcitabine: Current status of phase I and II trials. J Clin Oncol 12: 1527 - 1531, 1994.
103. Kelland LR. New platinum antitumor complexes. Crit Rev Oncol Hematol 15: 191 - 219, 1993.
104. Knobel E. Condutas no Paciente Grave. 2ª ed. São Paulo: Atheneu. Vol. 2. 1171 - 1180, 1998.
105. Korolkovas A & Burckhalter JH. Química Farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 618 - 648, 1988.
106. Korolkovas A, França FFA. Dicionário Terapêutico Guanabara. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan. 9ª ed., Edição 2002/2003.
107. Korolkovas A. Fundamentos de farmacologia molecular: base para o planejamento de fármacos. 2ª ed. São Paulo: EDART e Ministério da Educação e Cultura, 1977.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

108. Lajer H & Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. Cancer Treat Rev 25: 47 - 58, 1999.
109. Lance LL, Lacy C, Goldman MP. 5th ed. Drug Information Handbook. Hudson, Lexi-Comp. 825 p., 1998 - 1999.
110. Le Chevallier T, Gottfried M, Gatzemeier U et al. Confirmatory activity of gemcitabine in non-small-cell lung cancer (NSCLC). Eur J Cancer 29 (Suppl 6): S160. Abstract 882, 1993.
111. Lee GR et al (eds.). Wintrobe´s Clinical Hematology. 10 th ed., Vol 1 and 2, Williams & Wilkins. 1998.
112. Legha SS. The role of interferon alfa in the treatment of metastatic melanoma. Semin Oncol 24 (4): 24 - 31, 1997.
113. Love RR. Tamoxifen therapy in primary breast cancer: Biology, efficacy, and side effects. J Clin Oncol 7: 803 - 815, 1989.
114. Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, Housman DE. p53 - Dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. Cell 74: 957 - 967, 1993.
115. Lubitz JÁ, Freeman L, Okun R. Mitotane use in inoperable adrenal cortical carcinoma. JAMA 223: 1109 - 1112, 1973.
116. Maeder T. Adverse reactions. New York: William Morrow and Company. 1994.
117. Mariani G, Garrone O, Granetto C et al. Oxaliplatin - induced neuropathy: could gabapentin be the answer? [Abstrat]. Proc ASCO 19: 609a, 2000.
118. Max MB, Payne R. Principles of Analgesic Use in Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. 3 rd ed. Skokie IL: American Pain Society; 1992.
119. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB et al. Taxol: A unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. Ann Intern Med 111: 273 - 279, 1989.
120. Melzack R. The tragedy of needless pain. Sci Am 262: 27 - 33, 1990.
121. Miller VA, Krug LM, Ng et al. Phase II trial of docetaxel and vinorelbine in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 18: 1346 - 1350, 2000.
122. Misset J. Oxaliplatin in practice. Br J Cancer 77 (Suppl 4): 4 - 7, 1998.
123. Misset JL, Bleiberg H, Sutherland W et al. Oxaliplatin clinical activity: a review. Crit Rev Oncol Hematol 35: 75 - 93, 2000.
124. N Engl J Med 310: 1353 – 1356, 1984.
125. N Engl J Med 330: 820 – 825, 1994.
126. Nicolaou KC, Guy RK, Pitsinos EN et al. A water-soluble prodrug of taxol with self-assembling properties. Angew. Chem Inst Ed Engl 33 (15 - 16): 1583 - 1587, 1994.
127. Niebyl JR. Drug use in pregnancy. 2nd ed., Philadelphia: Lea & Febiger, 1988.
128. Oberg KC. Adverse drug reactions. American Journal of Pharmaceutical Education 63: 199 - 204, 1999.
129. Olliverio VT. Pharmacology of the nitrosureas: an overview. Cancer Treat Rep 60: 703 - 707, 1976.
130. Osoba D. Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology. J Clin Oncol 12: 608 - 616, 1994.
131. Ozols RF. Optimal dosing with carboplatin. Semin Oncol 16: 14 - 18, 1989.
132. Paik S, Bryant J, Park C et al. erb-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone-receptor negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 90: 1361 - 1370, 1998.
133. Pinedo HM & Peters GJ. Fluorouracil: Biochemistry and pharmacology. J Clin Oncol 1653 - 1664, 1988.
134. PR Vade-Mécum. São Paulo: Soriak, Edição 2002 / 2003.
135. Prado FC, Ramos J de A, Ribeiro do Valle J (eds.). Atualização terapêutica. 18ª ed., São Paulo: Artes Médicas, 1995.
136. Proc ASCO 13: 339, 1994.
137. Proc ASCO 21: 1044, 2002.
138. Proc ASCO 21: 1070, 2002.
139. Proc ASCO 21: 1073, 2002.
140. Proc ASCO 21: 1102, 2002.
141. Proc ASCO 21: 1177, 2002.
142. Proc ASCO 21: 1179, 2002.
143. Proc ASCO 21: 1185, 2002.
144. Proc ASCO 21: 2002, 2002.
145. Proc ASCO 21: 2624, 2002.
146. Proc ASCO 21: 2774, 2002.
147. Proc ASCO 21: 2950, 2002.
148. Proc ASCO 21: 333, 2002.
149. Proc ASCO 21: 560, 2002.
150. Proc ASCO 21: 806, 2002.
151. Proc ASCO 21: 944, 2002.
152. Proc ASCO 22: 100, 2003.
153. Proc ASCO 22: 1048, 2003.
154. Proc ASCO 22: 1062, 2003.
155. Proc ASCO 22: 1080, 2003.
156. Proc ASCO 22: 1109, 2003.
157. Proc ASCO 22: 1163, 2003.
158. Proc ASCO 22: 1176, 2003.
159. Proc ASCO 22: 1264, 2003.
160. Proc ASCO 22: 1281, 2003.
161. Proc ASCO 22: 1284, 2003.
162. Proc ASCO 22: 1296, 2003.
163. Proc ASCO 22: 1372, 2003.
164. Proc ASCO 22: 1447, 2003.
165. Proc ASCO 22: 1576, 2003.
166. Proc ASCO 22: 1617, 2003.
167. Proc ASCO 22: 1626, 2003.
168. Proc ASCO 22: 1629, 2003.
169. Proc ASCO 22: 1638, 2003.
170. Proc ASCO 22: 1807, 2003.
171. Proc ASCO 22: 2048, 2003.
172. Proc ASCO 22: 2064, 2003.
173. Proc ASCO 22: 216, 2003.
174. Proc ASCO 22: 2893, 2003.
175. Proc ASCO 22: 3099, 2003.
176. Proc ASCO 22: 3126, 2003.
177. Proc ASCO 22: 455, 2003.
178. Proc ASCO 22: 912, 2003.
179. Proc ASCO 6: 187, 1987.
180. Rang HP, Dale MM. Farmacologia. 2ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.
181. Robinson RR, Yargr WE. Acute uric acid nephropathy. Arch Intern Med 137: 839, 1977.
182. Rogers AG. The underutilization of oxycodone. J Pain Symptom Manage 6 (7): 452, 1991.
183. Roschlau WHE. Princípios de farmacologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 457 - 465, 1991.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

184. Rosenberg B. Platinum coordination complexs in cancer chemotherapy. Natur-wissenschaften 60: 399 - 406, 1973.
185. Rosenthal S et al. Medical care of the cancer patient. W.B. Saunders Company, 1987.
186. Sarosy G. Ifosfamide: Pharmacologic overview. Semin Oncol 16 (suppl 3): 2 - 8, 1989.
187. Sartorelli AC. Therapeutic attack of hypoxic cells of solid tumors: presidential address. Cancer Res 48: 775 - 778, 1988.
188. Saven A & Piro LD. Treatment of *hairy cell* leukemia. Blood 79: 1111 - 1120, 1992.
189. Schein PS & Winokr SH. Immunosuppresive and cytotoxic chemotherapy: long-term complication. Ann Intern Med 82: 84 - 95, 1975.
190. Schwartsmann G. Oncologia clínica: princípios e prática. Porto Alegre: Artes Médicas, 559 p., 1991.
191. Semin Hematol 25: 41 – 46, 1988.
192. Semin Oncol 20: 383 - 393, 1993.
193. Semin Oncol 21: 107 – 113, 1994.
194. Semin Oncol 22 (Suppl 12): 41 – 45, 1995.
195. Sessa C, tem Bokkel Huinink WW, du Bois A. Oxaliplatin in ovarian cancer [review]. Ann Oncol 10 (suppl 1): 55 - 57, 1999.
196. Shewach DS, Hahn TM, Chang E et al. Metabolism and disposition of gemcitabine, an oncolytic deoxycytidine analog, in mice, rats and dogs. Drug Metab Dispos 20: 849 - 855, 1992.
197. Shinn AF, Hogan MJ (eds.). Evaluation of drug interactions. New York: Macmillan, 1988.
198. Silva AC. Extravasamento de drogas vesicantes: relato de experiência. Rev Paul Enferm 11 (1): 27 - 29, 1992.
199. Silva ACP, Bastos ESC, Castro IOR, Martin LGRM et al. Manejo dos Problemas Relacionados à Quimioterapia pela Equipe de Enfermagem - Parte I e II. Rev da Socied Brasil de Cancerol 2: 3 - 8, 1999.
200. Singer TP et al (eds.). Mechanism of drug action. New York: Academic, 1984.
201. Skeel RT. Antineoplasic drugs and biologic response modifiers: classification, use and toxicity of clinically usefull agents. In: Skeel RT & Lachant NA. Handbook of cancer chemotherapy. 4th ed. New York: Little Brown, 123-197, 1995.
202. Skeel RT. Quality of life dimensions that are most important to cancer patients. Oncology 7: 55 - 61, 1993.
203. Sloan KB. Prodrugs. New York: Dekker, 1992.
204. Smith DS, Charmarro TP. Nursing care of patients undergoing chemotherapy and radiotherapy. Cancer Nurs 1: 129 - 134, 1978.
205. Solimando DA, Bressler LR, Kintzel PE, Geraci MC. Drug information handbook for oncology. 2 ed. Lexi-Comp Inc., 2000.
206. Soulie P, Bensmaine A, Garrino C et al. Oxaliplatin/cisplatin (L-OHP/CDDP) combination in heavily pretreated ovarian cancer. Eur J Cancer 33: 1400 - 1406, 1997.
207. Srougi M & Simon SD. Câncer urológico. São Paulo: Platina, 1990.
208. Stewart CF et al. Altered protein binding of etoposido in patients with cancer. Clin Pharmacol Ther 45: 49-55, 1989.
209. Strauss GM, Langer MP, Elias AD et al. Multimodality treatment of stage IIIA non-small-cell lung carcinoma: a critical review of the literature and strategies for future research. J Clin Oncol 10: 829 - 838, 1992.
210. Sunshine A, Nelson NZ, Colon A et al. Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. J Clin Pharmacol 36: 595 - 603, 1996.
211. Terra P. Coagulação: Interpretação Clínica dos Testes Laboratoriais de Rotina. São Paulo: Atheneu, 2000.
212. Thatcher N et al. Proc IV World Conference on Lung Cancer, Toronto, August 25 - 30, 1985.
213. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 10st ed. ASHP, 1998.
214. Trump DL. Abnormalitics og bone and mineral metabolism. In: Abeloff MD, editor. Complications of cancer. Diagnosis and management. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 263 - 281, 1979.
215. Urology 23: 54 – 63, 1984.
216. Utyama IKA, Ohnishi M, Mussi NM e Sato H. Matemática Aplicada à Enfermagem: Cálculo de Dosagens. São Paulo: Editora Atheneu, 2003.
217. Van Echo DA, Egorin MJ & Aisner J. The pharmacology of carboplatin. Semin Oncol 16 Suppl 5: 1 - 6, 1989.
218. Von Pawel J, Schiller JH, Shepard FA et al. J Clin Oncol 17(2): 658 - 667, 1999.
219. Wallach DFH. Fundamentals of receptor molecular biology. Dekker, New York, 1987.
220. Williams M et al. Receptor pharmacology and function. Dekker, New York, 1989.
221. Williams M. Proceedings of a symposium "Ifosfamide in Solid Tumors" Croydon, 26 September 25 – 26, 1984.
222. Zanini AC et al. Guia de Medicamentos. São Paulo: Atheneu, 787 p, 1995.
223. Zech DFJ, Grond S, Lynch J et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain 63: 65 - 76, 1995.
224. Zhou XJ & Rahmani R. Preclinical and clinical pharmacology of vinca alkaloids. Drugs 44 Suppl. 4: 1 - 16, 1992.
225. Zusman J, Brown DM, Nesbit ME. Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia, and hypercalcemia in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 289: 335, 1973.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Capítulo 12

Orientações Gerais na Administração e Manipulação na Central de Quimioterapia

Através de longos estudos e atividades na área de administração e manipulação de antineoplásicos foi possível a criação deste capítulo que irá ajudar toda a equipe multidisciplinar de uma central de quimioterapia, bem como auditores de planos de saúde.

Tabela 12.1
Orientações Gerais na Administração e Manipulação na Central de Quimioterapia

Medicamentos	*Diluente*	*Estabilidade após Diluição*	*Observações Gerais*
ÁCIDO ZOLEDRÔNICO	5 ml de ÁGUA PARA INJEÇÃO. Ou, já vem em solução com 5 ml (lançamento)	CS 0,9% ou G 5% 24 horas: 2-8ºC.	Infusão: 15 minutos. Equipo comum.
AMIFOSTINA	9,7 ml de CS 0,9%	Seis horas: TA. 24 horas: 2-8ºC.	Infusão: 15 minutos. Equipo comum.
ASPARAGINASE	2 ml de CS 0,9% (IM); Ou, 5 ml de CS 0,9% (EV).	Oito horas: 2-8ºC	Agitação pode reduzir a potência. Descartar soluções turvas.
BACILO CALMETTE e GUÉRIN (BCG®)	1 ml de CS 0,9%.	Administrar imediatamente.	Intravesical. Equipo comum.
BLEOMICINA, Sulfato de	5 ml ou mais de ÁGUA PARA INJEÇÃO ou CS 0,9%.	24 horas: TA.	pH após a reconstituição é de 4,5 a 6,0. Equipo comum.
CARBOPLATINA	Já vem em solução.	Oito horas: TA. 24 horas: 2-8ºC (no soro).	Equipo Fotossensível. Bomba de infusão. pH está entre 5,6 a 6,0. Endovenosa sob infusão contínua de 45 - 60 min.
CARMUSTINA	Etanol absoluto (3 ml).	Oito horas: TA. 24 horas: 2-8ºC.	Equipo fotossensível. Bomba de infusão. Infusão entre uma a duas horas. Interage com PVC.
CICLOFOSFAMIDA	ÁGUA PARA INJEÇÃO.	Administrar imediatamente.	Concentração final: 20 mg/ml. Agitação vigorosa para dissolução. Equipo comum. Endovenosa em *bolus* ou infusão contínua.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Medicamento	*Diluente*	*Estabilidade após Diluição*	*Observações Gerais*
CISPLATINA	Já vem em solução.	Seis a oito horas: TA. Protegido da luz (no soro).	Equipo fotossensível. Bomba de infusão. Interage com alumínio. Endovenosa sob infusão contínua.
CITARABINA, Cloridrato de	CS 0,9%.	48 horas: TA.	Equipo fotossensível. Bomba de infusão. *Não* usar solvente com conservante para intratecal. Endovenosa em *bolus* ou sob infusão contínua.
CLADRIBINA	CS 0,9%.	24 horas: TA. Oito horas: 2-8ºC.	Infusão de duas horas ou de 24 horas. Bomba de infusão.
CLODRONATO DISSÓDICO	CS 0,9%.	Seis horas: TA.	Endovenosa em infusão de duas horas. Bomba de infusão. Via oral (VO).
DACARBAZINA	ÁGUA PARA INJEÇÃO.	Oito horas: TA. 24 horas: 4ºC. Protegido da luz.	Equipo fotossensível. Mudança de cor amarelo-âmbar para rosa ou vermelho indica degradação. Endovenosa sob infusão contínua lenta (30 minutos). *Evitar* a injeção subcutânea ou intramuscular. pH está entre 3 e 4.
DACTINOMICINA-D	ÁGUA PARA INJEÇÃO. Ou, CS 0,9%.	Administrar imediatamente.	Equipo fotossensível. Endovenosa em *bolus* ou sob infusão contínua. Infusão máxima de 15 minutos. O pH da solução reconstituída fica em torno de 5,5 a 7,0. *Tóxico* e *corrosivo*.
DAUNORRUBICINA, Cloridrato de	CS 0,9%. Ou, glicose 5%.	24 horas: TA. Ou, 48 horas: 2-8ºC.	Equipo fotossensível. Endovenosa em *bolus* (10 minutos) ou infusão contínua. pH está entre 4,5 e 6,5.
DEXRAZOXANO, Cloridrato de	ÁGUA PARA INJEÇÃO.	Quatro horas: 2-8ºC. protegido da luz.	Equipo fotossensível. Infusão 15 minutos.
DOCETAXEL	Diluente próprio.	Oito horas: 2-8ºC. Tirar da geladeira deixando cinco minutos na TA. Depois preparar.	Bomba de infusão. Infusão de uma a três horas. Administrar antes dexametasona, difenidramina (ou prometazina) e cimetidina (ou ranitidina).
DOLASETRON, Mesilato de	Já vem em solução.	24 horas: TA (30ºC) 48 horas: 5ºC	Equipo comum. Infusão de 15 minutos.
DOXORRUBICINA, Cloridrato de	ÁGUA PARA INJEÇÃO. Alguns laboratórios já vem em solução.	24 horas: TA. 48 horas: 2-8ºC. Protegido da luz.	Equipo fotossensível. Bomba de infusão Concentração mínima: 2 mg/ml. Infusão lenta.
EPIRRUBICINA	Já vem em solução.	24 horas: TA. 48 horas: 2-8ºC.	*Não* há necessidade de proteger da luz Endovenosa em *bolus* (três a cinco minutos) ou sob infusão contínua (30 minutos).
ERITROPOETINA HUMANA RECOMBINANTE	Diluente próprio.	24 horas: 2-8ºC.	Endovenosa em infusão de 1 a 5 minutos. Subcutânea (SC)
ESTREPTOZOCINA	CS 0,9%. Ou, glicose 5%. Ou, Água para injeção	Diluição: CS 0,9% ou Glicose 5% 48 horas: TA. 96 horas: 2-8ºC	Endovenosa em *bolus* (cinco minutos). Bomba de infusão no caso de endovenosa sob infusão contínua (30 a 60 minutos ou 24 horas). Intra-arterial (IA).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Modicamento	*Diluente*	*Estabilidade após Diluição*	*Observações Gerais*
ETOPOSIDA	Já vem em solução.	24 horas (0,2 mg/ml): TA. 96 horas (0,4 mg/ml): 2 - 8ºC.	Equipo fotossensível. Bomba de infusão. Infusão de uma hora. pH está entre 3 e 4.
FILGRASTIMA	Glicose 5%.	24 horas: 2-8ºC. Frasco-ampola entre 15-30ºC é estável por sete dias.	Endovenosa diária em solução de glicose a 5% durante 30 minutos ou 24 horas. Bomba de infusão. Injeção subcutânea diária até 14 dias.
FLOXURIDINA	CS 0,9% ou G 5%	Temperatura ambiente (25ºC): até sete dias (0,5 mg/ml em bomba de infusão).	Endovenosa sob infusão contínua ou intra-arterial com bomba de infusão. Equipo fotossensível.
FLUDARABINA, Fosfato de	ÁGUA PARA INJEÇÃO.	Oito horas: < 30ºC.	Endovenosa sob infusão contínua, em geral de 30 minutos. Equipo comum.
FLUOROURACIL	Já vem em solução		Equipo fotossensível. Bomba de infusão. pH aproximadamente 9,0. Endovenosa em *bolus* ou sob infusão contínua (melhor). A dose diária não deve exceder a 1g.
FORMESTANO	CS 0,9%.	Usar imediatamente.	Intramuscular (IM).
FOSFESTROL TETRASSÓDICO	Já vem em solução.	Diluir com 250 a 500 ml de CS 0,9% ou glicose 5%. Cinco dias: TA.	Via oral (VO). Endovenosa sob infusão contínua.
FOTEMUSTINA	Diluente próprio (4 ml).	Usar imediatamente. Protegendo da luz.	Equipo fotossensível. Bomba de infusão. Endovenosa sob infusão contínua de 60 minutos. Intra-arterial (IA).
GEMCITABINA, Cloridrato de	CS 0,9%.	24 horas: TA (15-30ºC). Não refrigerar.	Infusão de 30 minutos (equipo comum) Existem protocolos com infusão de 60 minutos (neste caso usar bomba de infusão).
GRANISETRONA, Cloridrato de	CS 0,9%. Ou, glicose 5%.	24 horas: TA: < 30ºC ou 2-8ºC.	Infusão de 15 minutos (equipo comum).
IDARRUBICINA, Cloridrato de	ÁGUA PARA INJEÇÃO.	24 horas: TA. 48 horas: 2-8ºC.	Infusão de 15 a 20 minutos (equipo comum).
IFOSFAMIDA	ÁGUA PARA INJEÇÃO.	Usar imediatamente.	Concentração máxima: 4 mg/ml. Cerca de 30 minutos, eventualmente uma a duas horas. Neste caso usar bomba de infusão.
INTERFERON ALFA – 2a e ALFA-2b	Diluente próprio.	Imediatamente: TA. 24 horas: 2-8ºC.	Subcutâneo (SC).
INTERLEUCINA-2-RECOMBINANTE	ÁGUA PARA INJEÇÃO.	48 horas: 2-8ºC.	Infusão de 15 minutos a 24 horas. Bomba de infusão para infusão acima de uma hora.
IRINOTECANO, Cloridrato de	Já vem em solução.	24 horas: TA. 48 horas: 2-8°C. em Glicose 5%, protegido da luz.	Equipo fotossensível. Bomba de infusão. Infusão ≥ 90 minutos.
LENOGRASTIM	As seringa já vem preenchidas.		Subcutâneo (SC). Infusão contínua em 30 minutos (equipo comum).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Medicamento	*Diluente*	*Estabilidade após Diluição*	*Observações Gerais*
LEUCOVORINA	Já vem em solução.	Administrar imediatamente.	Em *bolus* ou infusão contínua (2 horas). Bomba de infusão para 2 horas. Equipo fotossensível (em infusão contínua). Via oral (VO).
LEUPROLIDA, Acetato de	Diluente próprio.	24 horas: 2-8ºC.	Intramuscular (IM).
MECLORETAMINA	Diluente próprio.	Aplicar imediatamente. NUNCA aplicar puro.	Infusão de cinco minutos.
MELFALANO	Diluente próprio.	Usar imediatamente.	Endovenosa sob infusão contínua. Intraperitoneal. Via oral (VO).
MESNA	Já vem em solução.	Usar CS 0,9% ou Glicose 5%. 24 horas: TA. Ou, 24 horas: 2-8ºC.	A primeira aplicação deve ocorrer no momento da primeira administração de ifosfamida, e as seguintes, após quatro e oito horas de administrada a dose de ifosfamida.
METOCLOPRAMIDA	Já vem em solução.	2-8°C ou temperatura ambiente (abaixo de 30°C): até 48 horas. A estabilidade é maior quando diluído em CS 0,9%.	Endovenosa lenta. Intramuscular (IM). Via oral (VO): 10 minutos antes das refeições.
METOTREXATO	Já vem em solução.	24 horas: 2-8ºC. Ou, TA (25ºC).	Equipo fotossensível. Bomba de infusão. Endovenosa em *bolus* ou sob infusão contínua. Via oral (VO).
MITOMICINA-C	ÁGUA PARA INJEÇÃO. Ou, CS 0,9%.	Sete dias: TA 14 dias: 2-8°C. 12 horas (CS 0,9%).	Equipo fotossensível. C min: 0,5 mg/ml. Endovenosa em *bolus* (três a quatro minutos) ou sob infusão contínua (30 minutos).
MITOXANTRONA, Cloridrato de	Já vem em solução.	Sete dias: TA. Ou, 14 dias: 2-8ºC.	Equipo fotossensível. Endovenosa em *bolus* ou sob infusão contínua (15 a 30 minutos).
MOLGRAMOSTINA	ÁGUA PARA INJEÇÃO.	24 horas: 2-8ºC: diluente comum. 28 dias: congelado.	Bomba de infusão no caso de endovenosa em infusão de quatro a seis horas. Subcutânea (SC).
OCTREOTIDA	Diluente próprio.		Intramuscular (IM).
ONDANSETRONA, Cloridrato de	CS 0,9%. Ou, Glicose 5%.	Sete dias: TA ou 2-8ºC.	Infusão 15 a 30 minutos (equipo comum).
OPRELVECINA	ÁGUA PARA INJEÇÃO.	Três horas: 2-8ºC ou TA (25ºC).	Subcutâneo (SC).
OXALIPLATINA	ÁGUA PARA INJEÇÃO. Ou, G 5%.	48 horas: 2 - 8ºC. Usar só glicose 5%.	Equipo fotossensível. Bomba de infusão. Incompatível com solução salina. Infusão de duas a seis horas.
PACLITAXEL	Já vem em solução	27 horas: TA sob luz ambiente	Concentração mínima: 0,3 mg/ml. Concentração máxima: 1,2 mg/ml. Usar equipo de polietileno, pois reage com PVC. Precisa-se de equipo com filtro de 0,22 mícrons (equipo de baixa absorção). Endovenosa sob infusão contínua.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Medicamento	*Diluente*	*Estabilidade após Diluição*	*Observações Gerais*
PAMIDRONATO DISSÓDICO	ÁGUA PARA INJEÇÃO.	24 horas: 8°C.	Bomba de infusão. Infusão de duas horas.
RALTITREXATO	ÁGUA PARA INJEÇÃO.	24 horas: 2 - 8°C.	Endovenosa sob infusão contínua de 15 minutos (equipo comum).
RITUXIMAB	CS 0,9%. Ou, Glicose 5%.	12 horas: TA. Ou, 24 horas: 2-8ºC.	Pré-medicação com dexametasona, difenidramina e cimetidina ou ranitidina.
TENIPOSIDA	Já vem em solução.	Quatro horas: TA.	Equipo fotossensível. Bomba de infusão. Reage com PVC. Utilizar equipo de polietileno. Endovenosa sob infusão contínua em 45-60 minutos. *Não* deve ser administrado em *bolus* ou infusão rápida.
TIOTEPA	1,5 ml de água	CS 0,9% ou G 5% na diluição.	Endovenosa em *bolus* de 3-5 minutos ou sob infusão contínua de 15 a 60 minutos. Intramuscular (IM). Subcutâneo (SC). Intratecal (IT). Intra-arterial. Intraperitoneal. Intravesical. Intrapleural. Intrapericárdica. Intratumoral. Usar equipo de 0,22 mícron.
TOPOTECANO, Cloridrato de	ÁGUA PARA INJEÇÃO	24 horas: TA	Infusão de 30 minutos (equipo comum).
TRASTUZUMAB	Diluente próprio.	28 dias: 2º-8ºC.	Bomba de infusão na infusão de 90 minutos. Infusão de 90 minutos. As subseqüentes em 30 minutos.
TRIMETREXATO	G 5% até uma concentração final	Temperatura ambiente ou 2-8ºC: 24 horas.	Endovenosa sob infusão contínua. CS 0,9% é incompatível.
TRIPTORELINA, Acetato de	1 ml de diluente próprio.	Após a reconstituição usar imediatamente.	Intramuscular (IM). Subcutânea (SC).
TROPISETRON, Cloridrato de	Já vem em solução.	Sete dias: 2º-8ºC.	Endovenosa em infusão de 15 minutos a 24 horas. Via oral (VO).
VIMBLASTINA, Sulfato de	CS 0,9% Tem laboratório que já vem diluído (10 ml de solução).	28 dias: 2º-8ºC. (com preservativo). Ou, 10 dias: 2º-8ºC.	Equipo fotossensível. Endovenosa em *bolus* (dois a cinco minutos) ou sob infusão contínua (30 minutos). Intratecal é fatal. EVITAR uso de filtros de infusão de nylon por adsorverem a droga. pH está entre 3,5 e 5,5.
VINCRISTINA, Sulfato de	Já vem em solução. Depende do laboratório.	14 dias: 2º-8ºC.	Equipo fotossensível (em infusão de 24 horas). Endovenosa em *bolus* (concentração mínima de 0,1 mg/ml) ou sob infusão contínua. Intratecal é fatal. *Não* aplicar Intramuscular (IM) e Subcutâneo (SC). Infusão acima de meia hora usar cateter central.
VINORELBINA, Ditartarato de	Já vem em solução	24 horas: TA e protegido da luz	Equipo fotossensível. Acesso periférico central (cateter) Infusão de 15 a 20 minutos (equipo comum) pH de aproximadamente 3,5

CS = CLORETO DE SÓDIO 0,9%
TA = TEMPERATURA AMBIENTE
G 5% = GLICOSE 5%

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

ANEXO 1
TABELA DE ESTABILIDADE DOS MEDICAMENTOS FRENTE AO CLORETO DE SÓDIO 0,9% E GLICOSE 5%

Este anexo foi criado com o objetivo de ajudar ao farmacêutico iniciante na prática oncológica, bem como uma orientação aos que já estão no mercado de trabalho há mais tempo.

Sugiro que se use apenas o cloreto de sódio 0,9% para evitar a esclerose de veias periféricas causadas pela glicose 5%. É claro que salvo nas particularidades mencionadas abaixo (Tabela 12.2).

Tabela 12.2
Estabilidade dos Medicamentos frente ao Cloreto de Sódio 0,9% e Glicose 5%

Medicamento	*Cloreto de Sódio 0,9%*	*Glicose 5%*
ÁCIDO ZOLEDRÔNICO	SIM	SIM
AMIFOSTINA	SIM	NÃO
ASPARAGINASE	SIM	NÃO
BACILO CALMETTE E GUÉRIN (BCG®)	SIM	NÃO
BLEOMICINA, Sulfato de	SIM	NÃO
CARBOPLATINA	SIM	SIM
CARMUSTINA	SIM	SIM
CICLOFOSFAMIDA	SIM	SIM
CISPLATINA	SIM	NÃO
CITARABINA, Cloridrato de	SIM	NÃO
CLADRIBINA	SIM	NÃO
CLODRONATO DISSÓDICO	SIM	NÃO
DACARBAZINA	SIM	SIM
DACTINOMICINA D	SIM	NÃO
DAUNORUBICINA, Cloridrato de	SIM	SIM
DEXRAZOXANO, Cloridrato de*	NÃO	NÃO
DOCETAXEL	SIM	SIM
DOLASETRON, Mesilato de	SIM	SIM
DOXORRUBICINA, Cloridrato de	SIM	SIM
EPIRRUBICINA	SIM	SIM
ETOPOSIDA	SIM	SIM
FILGRASTIMA	NÃO	SIM
FLUOROURACIL	SIM	SIM
FORMESTANO	SIM	NÃO
FOTEMUSTINA	NÃO	SIM
GEMCITABINA, Cloridrato de	SIM	NÃO

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Medicamento	*Cloreto de Sódio 0,9%*	*Glicose 5%*
GRANISETRONA, Cloridrato de	SIM	SIM
IDARUBICINA, Cloridrato de	SIM	NÃO
IFOSFAMIDA	SIM	SIM
INTERLEUCINA-2-RECOMBINANTE (1L-2r)	NÃO	SIM acrescido de 0,1% de albumina humana
IRINOTECANO, Cloridrato de	Não é aconselhável	SIM. **É melhor**
LENOGRASTIM	NÃO	SIM
LEUCOVORINA	SIM	SIM
MECLORETAMINA	SIM	SIM
MESNA	SIM	SIM
METOCLOPRAMIDA, Cloridrato de	SIM (maior estabilidade)	SIM
METOTREXATO	SIM	SIM
MITOMICINA–C	SIM. Estável por 12 horas (Preferência)	SIM. Estável por 3 horas
MITOXANTRONA, Cloridrato de	SIM	SIM
MOLGRAMOSTINA	SIM	SIM
ONDANSETRONA, Cloridrato de	SIM	SIM
OXALIPLATINA	NÃO	SIM
PACLITAXEL	SIM	SIM
PAMIDRONATO DISSÓDICO	SIM	SIM
RALTITREXATO	SIM	SIM
RITUXIMAB	SIM	SIM
TENIPOSIDA	SIM (Preferência)	SIM
TOPOTECANO, Cloridrato de	SIM	SIM
TRASTUZUMAB	SIM	NÃO
TRIMETREXATO	NÃO	SIM
TROPISETRON, Cloridrato de	SIM	SIM
VIMBLASTINA, Sulfato de	SIM	NÃO
VINCRISTINA, Sulfato de	SIM	NÃO
VINORELBINA, Ditartarato de	SIM	NÃO

** DEXRAZOXANO, Cloridrato de: Usar Ringer Lactato ou Solução de Lactato de Sódio 0,16 M.*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

ANEXO 2
JUSTIFICATIVA DO USO DE MATERIAIS E BOMBAS DE INFUSÃO

Esta justificativa é de fundamental importância para explicar o uso de alguns materiais que são essenciais para a manipulação e administração dos antineoplásicos e de medicamentos adjuvantes ao tratamento oncológico, porque sem eles é impossível a execução de tais procedimentos na central de quimioterapia. É necessário ler primeiro o Capítulo 11 para entender melhor sobre este anexo.

- **Luvas de procedimento:** Para procedimentos sem contato com antineoplásicos (punção venosa, medicamento intramuscular, medicamento subcutâneo). Um par para cada procedimento ou a critério da equipe de enfermagem.
- **02 pares de luvas cirúrgicas estéreis:** Dois pares para manipulação dos antineoplásicos (farmacêutico). É usada também na manutenção de cateter semi e totalmente implantado (dois pares) pela equipe de enfermagem, ou conforme necessidade da equipe de enfermagem..
- **02 unidades de jaleco:** Uma unidade para a equipe de enfermagem e outra unidade para a manipulação dos antineoplásicos (farmacêutico).
- **02 unidades de máscara de carvão ativado:** Uma unidade para a equipe de enfermagem e outra unidade para a manipulação dos antineoplásicos (farmacêutico). Trocar sempre que necessário.
- **01 par de pro-pé:** Um par para a manipulação dos medicamentos antineoplásicos (farmacêutico).
- **02 unidades de touca:** Uma unidade para a equipe de enfermagem e outra unidade para a manipulação dos antineoplásicos (farmacêutico).
- **Agulha 1,2 x 40:** Usada para a aspiração e reconstituição dos antineoplásicos e medicamentos de suporte (antieméticos, anti-histamínicos, corticosteróides, etc.). Uma unidade para cada medicamento.
- **Agulha 25 x 8 ou 25 x 7:** Usada para a administração intramuscular (IM) de alguns medicamentos (prometazina, dipirona, metotrexato, etc.), conforme a prescrição médica. Uma unidade para cada medicamento.
- **Agulha 13 x 4,5:** Usada para a administração subcutânea (SC) de alguns medicamentos (insulina, asparaginase, filgrastima, etc.) e, também, para glicemia capilar, conforme a prescrição médica. Uma unidade para cada medicamento.
- **Discofix® nº 3:** É usado para a administração de antineoplásicos em *bolus*, conexão de equipos fotossensíveis com outros equipos e administração em conjunto de medicamentos. A quantidade vai depender do número de medicamentos administrados.
- **Escalpe Introcan® ou Abocath®:** Usado na punção venosa periférica. Às vezes são necessárias mais de duas unidades de escalpe pela fragilidade das veias periféricas. Alguns antineoplásicos, conforme visto no Capítulo 10, provocam fragilidade das veias periféricas.
- **Seringas de 1, 3, 5, 10, 20 e 60 ml:** São usadas com freqüência na manipulação de antineoplásicos e medicamentos adjuvantes do tratamento (antieméticos, anti-histamínicos, corticosteróides, etc.) e que serão cobrados na fatura enviada aos convênios. Uma unidade para cada medicamento.
- **Fita de Glicemia Capilar:** Usada uma fita antes, durante e/ou depois do procedimento quimioterápico, conforme prescrição médica.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

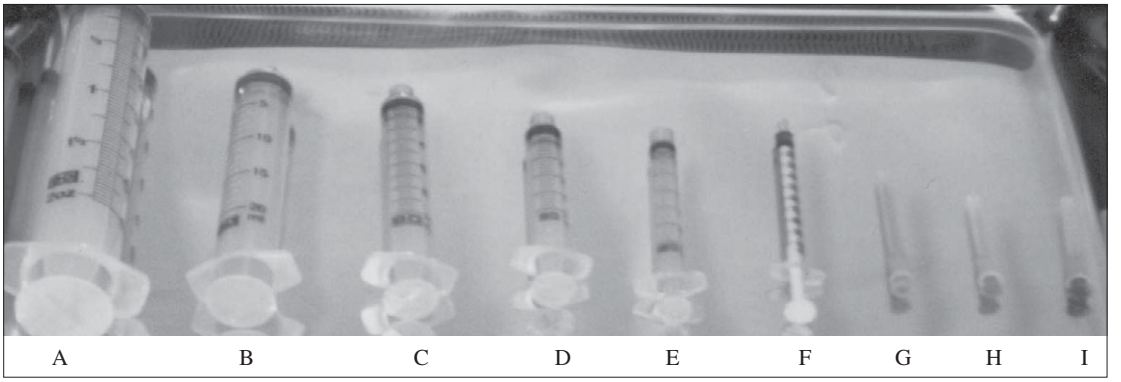


Fig. 12.1 — *Tipos de seringas e agulhas na administração de antineoplásicos. A: Seringa de 60 ml. B: Seringa de 20 ml. C: Seringa de 10 ml. D: Seringa de 5 ml. E: Seringa de 3 ml. F: Seringa de 1 ml. G: Agulha 40 x 12. H: Agulha 25 x 8. I: Agulha 13 x 4,5.*

Equipo comum (não é usado em bomba de infusão para infusões abaixo de 60 minutos), Equipo de bomba de infusão (bomba comum e fotossensível [Fig. 12.2]) e Equipo de baixa absorção para paclitaxel. Há protocolos que necessitam de bombas de infusão portáteis (Paragon®, etc.) com equipos próprios (12, 24, 36 horas, etc.). Ou sistema de infusão de drogas da Baxter®. Tem bombas da galênica descartáveis para quimioterapia.

Antineoplásicos e equipo fotossensível: carboplatina, carmustina, cisplatina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina D, daunorrubicina, dextrazoxano, doxorrubicina, etoposido, fluorouracil, fotemustina, irinotecano, leucovorina (infusão contínua), metotrexato, mitomicina-C, mitoxantrona, oxaliplatina, teniposido, vimblastina, vincristina (em infusões contínuas), vinorelbina.

Informar se houve uso de oxigênio e tempo de uso, o uso de bomba de infusão contínua e outras medicações no caso de urgência. Existem protocolos que necessitam de uso de bomba de infusão portátil e para isto existe equipos próprios, conforme o laboratório.

Seguem alguns exemplos de esquemas quimioterápicos em que se utiliza bomba de infusão e Discofix® nº 3 (Tabela 12.3). Nesta tabela foi mencionado apenas o uso de equipos para os antineoplásicos sem contar o uso dos mesmos para medicações de suporte (antieméticos, hidratação, anti-histamínicos).



Fig. 12.2 — *Equipo fotossensível.*

Equipos usados para antineoplásicos devem ser diferentes dos usados nas medicações de suporte. Priorizar a segurança de todos que atuam na central de quimioterapia.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 12.3 Esquemas de Antineoplásicos e o Uso ou não de Bomba de Infusão e Discofix® nº 3
• AC (Doxorrubicina e Ciclofosfamida em *bolus*) = Equipo para bomba de infusão (um equipo bomba comum e um equipo fotossensível). Discofix® nº 3.
• Ácido zoledrônico = Sem bomba de infusão. Uso de um equipo comum.
• BCG® = Sem bomba de infusão. Uso de um equipo comum. Uma sonda uretral.
• BEP (Cisplatina, Bleomicina em *bolus* e Etoposido) = Equipo para bomba de infusão (Dois equipos fotossensíveis e um equipo bomba comum). Discofix® nº 3.
• Bleomicina em *bolus* = Sem bomba de infusão. Um Equipo comum. Discofix® nº 3.
• Bleomicina em *bolus*, Etoposida e Cisplatina = Equipo para bomba de infusão (Dois equipos fotossensíveis e um equipo bomba para hidratação). Discofix® nº 3.
• C-MOPP (Ciclofosfamida em *bolus*, Vincristina, Procarbazina e Prednisona) = Sem bomba de infusão (equipo comum). Discofix® nº 3.
• CAF (Ciclofosfamida em *bolus*, Doxorrubicina e Fluorouracil) = Equipo para bomba de infusão (dois equipos fotossensíveis e um equipo bomba comum). Discofix® nº 3.
• CE (Cisplatina e Etoposida) = Equipo para bomba de infusão (Dois equipos fotossensíveis e um equipo bomba comum para hidratação). Discofix® nº 3.
• CEC (Ciclofosfamida em *bolus*, Etoposida e Cisplatina) = Equipo para bomba de infusão (dois equipos fotossensíveis e um equipo bomba comum para hidratação). Discofix® nº 3.
• Ciclofosfamida em *bolus* e Cisplatina = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo bomba comum para hidratação). Discofix® nº 3.
• Ciclofosfamida em *bolus* e Doxorrubicina = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo comum). Discofix® nº 3.
• Ciclofosfamida em *bolus* e Etoposida = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo comum). Discofix® nº 3.
• Cisplatina = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo bomba comum para hidratação). Discofix® nº 3.
• Cisplatina e Fluorouracil = Equipo para bomba de infusão (dois equipos fotossensíveis e um equipo bomba comum para hidratação). Discofix® nº 3.
• CMF (Ciclofosfamida em *bolus*, Metotrexato em *bolus* e Fluorouracil) = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo bomba comum). Discofix® nº 3.
• Dacarbazina, Cisplatina e Vincristina = Equipo para bomba de infusão (dois equipos fotossensíveis e um equipo bomba comum para hidratação). Discofix® nº 3.
• Dactinomicina-D em *bolus* = Sem bomba de infusão. Um equipo comum. Discofix® nº 3.
• Docetaxel = Equipo para bomba de infusão (um equipo bomba comum). Discofix® nº 3.
• Doxorrubicina = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo bomba comum para restante dos medicamentos). Discofix® nº 3.
• Doxorrubicina e Cisplatina = Equipo para bomba de infusão (dois equipos fotossensíveis e um equipo bomba comum para hidratação). Discofix® nº 3.
• Doxorrubicina, Docetaxel e Ciclofosfamida (*bolus*) = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo bomba comum). Discofix® nº 3.
• Epirrubicina = Sem bomba de infusão. Um equipo comum. Discofix® nº 3.
• Epirrubicina, Cisplatina e Fluorouracil infusão contínua de nove semanas = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível, um equipo bomba comum e um equipo de bomba de infusão contínua fotossensível que deverá ser trocado conforme especificação do fabricante da bomba de infusão portátil). Discofix® nº 3.
• Fluorouracil (duas horas) e Leucovorina (duas horas) = Equipo para bomba de infusão (dois equipos fotossensíveis e um equipo bomba comum). Discofix® nº 3.
• Fluorouracil (duas horas) e Leucovorina (em *bolus*) = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo bomba comum). Discofix® nº 3.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

• Fluorouracil e Cisplatina = Equipo para bomba de infusão (dois equipos fotossensíveis e um equipo bomba comum para hidratação). Discofix® nº 3.
• Fluorouracil infusão contínua de 12 ou 24 horas = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível para o Fluorouracil). Discofix® nº 3.
• Gemcitabina e Carboplatina = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo comum). Discofix® nº 3. OBS.: Se Gemcitabina for infundida em 60 minutos ou 90 minutos usar equipo bomba comum; e se em 30 minutos usar equipo comum, sem bomba de infusão.
• Gemcitabina e Vinorelbina = Sem bomba de infusão. Equipo fotossensível para a vinorelbina e equipo comum, sem bomba de infusão. Vide explicação acima. Atentar para explicação da Gemcitabina mencionada anteriormente.
• Ifosfamida e Etoposida = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo bomba). Discofix® nº 3.
• Ifosfamida, Etoposida e Vincristina (*bolus*) = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo bomba para hidratação). Discofix® nº 3.
• Indução com Cisplatina e Etoposido = Equipos para bomba de infusão (dois equipos fotossensíveis e um equipo bomba para hidratação). Discofix® nº 3.
• Irinotecano = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo comum). Discofix® nº 3.
• Irinotecano, Fluorouracil e Leucovorina (duas horas) = Equipo para bomba de infusão (três equipo fotossensíveis e um equipo bomba comum). Discofix® nº 3.
• Metotrexato (infusão contínua) = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo comum). Discofix® nº 3.
• MF (Mitomicina-C e Fluorouracil) = Equipo para bomba de infusão (dois equipo fotossensíveis e um equipo bomba comum). Discofix® nº 3.
• Mitomicina-C = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo comum). Discofix® nº 3.
• Mitoxantrona = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo comum). Discofix® nº 3.
• Oxaliplatina (duas horas), Fluorouracil (*bolus* e infusão de 22 horas) e Leucovorina (duas horas) = Equipo para bomba de infusão (dois equipos fotossensíveis, um equipo bomba comum e um equipo próprio da bomba de infusão portátil protegido da luz). Discofix® nº 3.
• Oxaliplatina = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo comum para antiemético). Discofix® nº 3.
• Paclitaxel = Equipo de bomba de infusão (um equipo de baixa absorção e um equipo bomba comum para o restante dos medicamentos). Um Discofix® nº 3.
• Paclitaxel e Carboplatina = Equipo de bomba de infusão (Um equipo de baixa absorção, um equipo fotossensível e um equipo de bomba comum para administração de medicações adjuvantes). Discofix® nº 3.
• Pamidronato dissódico = Equipo para bomba de infusão (um equipo bomba comum).
• Raltitrexato = Sem bomba de infusão (um equipo comum).
• Topotecano = Sem bomba de infusão (um equipo comum).
• Vincristina (*bolus*) = Sem bomba de infusão (um equipo comum). Discofix® nº 3.
• Vincristina (*bolus*), Ciclofosfamida (*bolus*) e Doxorrubicina = Equipo para bomba de infusão (um equipo fotossensível e um equipo comum). Discofix® nº 3.
• Vincristina (*bolus*), Dactinomicina D em *bolus*, Ciclofosfamida (*bolus*) e Mesna = Equipo para bomba de infusão (um equipo bomba comum). Discofix® nº 3.
• Vinorelbina = Sem bomba de infusão (um equipo fotossensível).
• Vinorelbina e Carboplatina = Equipo para bomba de infusão (dois equipos fotossensíveis). Discofix® nº 3.

OBS.: Discofix® nº 3 = marca registrada da B. Braun. A quantidade de Discofix® nº 3 vai depender do protocolo e da quantidade de antineoplásicos a ser administrada.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Pela experiência do autor constatou que para uma maior segurança à equipe multidisciplinar (farmacêuticos, enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem) que atua numa central de quimioterapia, ao acompanhante e ao paciente, deve-se utilizar *equipos exclusivos para antineoplásicos*, ou seja, para cada antineoplásico diluído num soro deve-se utilizar um equipo (diminuição da formação de aerossóis e exposição aos profissionais envolvidos diretamente na administração dos antineoplásicos). A preparação dos equipos para administração dos antineoplásicos devem ser efetuada no interior de uma Cabina de Segurança Biológica (CSB) Vertical Classe II B2, ao passo que os demais equipos, com a medicação de suporte (antieméticos, analgésicos, anti-histamínicos, hidratação), deverão ser preparados no posto de enfermagem.

BIBLIOGRAFIA

1. APAC (Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade) — SUS Oncologia: http//www.saude.gov.br/sas/decas/ManualSIASUS-ONCO%201.htm
2. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Calabresi P. Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: Goodman LS & Gilman AG. As Bases Famacológicas da Terapêutica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap. 51: 909 - 949, 1996.
3. Chu E, Jr De Vita VT. Manual de drogas antineoplásicas — em uso nos EUA, 2001. São Paulo: Andrei.
4. Compêndio Médico. Dicionário Brasileiro de Medicamentos. 34ª ed. São Paulo: Andrei, 990 p, 1999.
5. Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. 29ª ed. Monografias dos medicamentos. Rio de Janeiro: Editora de Publicações Científicas. Edição 2001/2002.
6. Glossarium de Oncologia. Compêndio de Indicações Terapêuticas. 7ª Edição. São Paulo: Eleá Ciência Editorial, 2002.
7. Korolkovas A & Burckhalter JH. Química Farmacêutica. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 618 - 648, 1988.
8. Korolkovas A, França FFA. Dicionário Terapêutico Guanabara. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Edição 2002/2003.
9. Motta, ALC. Auditoria de enfermagem — nos hospitais e operadoras de planos de saúde. 168 p. Editora Érica, 2003.
7. PR Vade-Mécum. São Paulo: Soriak. Edição 2002/2003.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Capítulo 13

Código de Ética Farmacêutica

CÓDIGO DE ÉTICA FARMACÊUTICA

"O exercício da profissão farmacêutica implica compromisso moral, individual e coletivo de seus profissionais com os indivíduos e a sociedade e impõe deveres e responsabilidades indelegáveis, cuja contravenção resultará em sanções disciplinares por parte do Conselho de Farmácia, através das suas Comissões de Ética, independente das penalidades estabelecidas pelas leis do País"[2].

RESOLUÇÃO Nº 290
DE 26 DE ABRIL DE 1996

Ementa: Aprova o Código de Ética Farmacêutica.

O Conselho Federal de Farmácia, no exercício das atribuições que lhe confere a letra "g" da lei 3.820 de 11 de novembro de 1960.
RESOLVE:

Art. 1º - Aprovar o CÓDIGO DE ÉTICA FARMACÊUTICA, nos termos do Anexo "I" da presente Resolução, que lhe faz parte integrante.

Art. 2º - Esta Resolução entra em vigor nesta Data, revogando-se as disposições em contrário e em especial os termos da Resolução 152 de 15 de janeiro de 1980.

Sala das Sessões, 26 de abril de 1996.

ARNALDO ZUBIOLI
Presidente

ANEXO I
CÓDIGO DE ÉTICA FARMACÊUTICA
Preâmbulo

I. As normas do presente Código aplicam-se aos farmacêuticos, em qualquer cargo ou função, independentemente do estabelecimento ou instituição a que estejam prestando serviço.
II. VETADO.
III. Para o exercício da Farmácia impõem-se o cumprimento das disposições legais que disciplinam a prática profissional no País.
IV. A fim de garantir o acatamento e a execução deste Código, cabe ao farmacêutico comunicar às autoridades sanitárias e profissionais, com discrição e fundamento, fatos de que caracterizem infringência ao presente Código e às normas que regulam o exercício da Farmácia.
V. A verificação do cumprimento das normas estabelecidas neste Código é atribuição dos Conselhos de Farmácia, das Comissões de Ética destes, das autoridades da área de saúde, dos farmacêuticos e da sociedade em geral.
VI. A apuração das infrações éticas compete ao Conselho Regional no qual o profissional está inscrito, através de sua Comissão de Ética.
VII. Os farmacêuticos respondem pelos atos que praticarem ou que autorizem a praticar no exercício da profissão.

SEÇÃO I
CAPÍTULO I
Dos Princípios Fundamentais

Art. 1º - A Farmácia é uma profissão a serviço do ser humano e tem por fim a promoção, a proteção e a recuperação da saúde, individual e coletiva.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Art. 2º - O farmacêutico atuará sempre com o maior respeito à vida humana e liberdade de consciência nas situações de conflito entre a ciência e os direitos fundamentais do homem, mantendo o princípio básico de que o homem é o sujeito através do qual se expressa a totalidade única da pessoa.

Art. 3º - A dimensão ética da profissão farmacêutica está determinada, em todos os seus atos, em benefício do ser humano, da coletividade e do meio ambiente, sem discriminação de qualquer natureza.

Art. 4º - A fim de que possa exercer a Farmácia com honra e dignidade, o farmacêutico deve dispor de boas condições de trabalho e merecer justa remuneração por seu desempenho.

Art. 5º - Ao farmacêutico cabe zelar pelo perfeito desempenho ético da Farmácia e pelo prestígio e bom conceito da profissão.

Art. 6º - É dever do farmacêutico recorrer ao aprimoramento contínuo de seus conhecimentos, colocando-os a serviço da saúde, da sua pátria e da humanidade.

Art. 7º - A Farmácia não pode, em qualquer circunstância ou de qualquer forma, ser exercida exclusivamente com objetivo comercial.

Art. 8º - O farmacêutico não pode ser deixar explorar por terceiros em seu trabalho com objetivo de lucro, finalidade política ou religiosa.

Art. 9º - O farmacêutico deve manter segredo sobre fato sigiloso de que tenha conhecimento em razão de sua atividade profissional e exigir o mesmo comportamento do pessoal sob sua direção.

Art. 10º - O farmacêutico deve denunciar as autoridades competentes quaisquer formas de poluição, deterioração do meio ambiente ou riscos inerentes ao trabalho, prejudiciais à saúde e a vida.

Art. 11º - O farmacêutico deve ser solidário com as ações em defesa da dignidade profissional e empenhar-se para melhorar as condições de saúde e os padrões dos serviços farmacêuticos, assumindo sua parcela de responsabilidade em relação à assistência farmacêutica, à educação sanitária e à legislação referente à saúde.

Art. 12º - Nenhuma disposição contratual, estatutária ou regimental de estabelecimento ou instituição de qualquer natureza poderá limitar a execução do trabalho técnico-científico do farmacêutico, salvo quando em benefício do usuário de medicamento ou da coletividade.

Art. 13º - As relações do farmacêutico com os pacientes não são apenas de ordem profissional, mas também de natureza moral e social, não devendo haver qualquer discriminação em razão da religião, raça, sexo, nacionalidade, cor, opção sexual, idade, condição social, política ou de qualquer outra natureza.

Capítulo II
Dos Direitos do Farmacêutico

Art. 14º - É direito do farmacêutico.

I - Dedicar, no exercício da profissão, quando em regime de relação de emprego, o tempo que sua experiência e capacidade profissional recomendarem para o desempenho de suas atividades, evitando que o acúmulo de encargos prejudique a qualidade da atividade farmacêutica prestada;

II - Recusar-se a exercer a profissão em instituição pública ou privada onde inexistam condições dignas de trabalho ou que possam prejudicar o paciente, com direito a representação junto às autoridades sanitárias e profissionais, contra a instituição;

III. Recusar a realização de atos farmacêuticos que, embora autorizados por lei, sejam contrários aos ditames da ciência e da técnica, comunicando, quando for o caso, ao usuário, a outro profissional envolvido ou ao respectivo Conselho;

IV. Suspender sua atividades, individual ou coletivamente, quando a instituição pública ou privada para a qual preste serviços não oferecer condições mínimas para o exercício profissional ou não o remunerar condignamente, ressalvadas as situações de urgência ou de emergência, devendo comunicar imediatamente ao Conselho Regional de Farmácia;

V. Exigir justa remuneração por seu trabalho, correspondente às responsabilidades assumidas e ao tempo de serviço a ele dedicado, sendo-lhe livre firmar acordo sobre salário, desde que este não esteja inferior ao mínimo adotado por sua categoria profissional.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

CAPÍTULO III

Do Exercício Profissional

Art. 15º - É dever do farmacêutico:

I. Cumprir a lei, manter a dignidade e a honra da profissão e observar o seu Código de Ética. Não se dedicar a nenhuma atividade que venha trazer descrédito à profissão e denunciar toda conduta ilegal ou anti-ética que observar na prática profissional;

II. Colocar seus serviços profissionais à disposição da comunidade em caso de conflito social interno, catástrofe ou epidemia, sem pleitear vantagem pessoal;

III. Respeitar a vida humana, desde a concepção até a morte, jamais cooperando com a tos que intencionalmente atentem contra ela, ou que coloque em risco sua integridade física ou psíquica;

IV. Respeitar o direito do usuário de conhecer o medicamento que lhe é dispensado e de decidir sobre sua saúde e seu bem-estar;

V. Assumir, com visão social, sanitária e política, seu papel na determinação de padrões desejáveis do ensino e do exercício da Farmácia;

VI. Contribuir para a promoção da saúde individual e coletiva, principalmente no campo da prevenção, sobretudo quando, nessa área, desempenhar cargo ou função pública;

VII. Informar e assessorar ao paciente sobre a utilização correta do medicamento;

VIII. Aconselhar e prescrever medicamentos de livre dispensarão, nos limites da atenção primária à saúde;

IX. Observar sempre, com rigor científico, qualquer tipo de medicina alternativa, procurando melhorar a assistência ao paciente;

X. Atualizar e ampliar seus conhecimentos técnico-científicos e sua cultura geral, visando o bem público e à efetiva prestação de serviços ao ser humano, observando as normas e princípios do Sistema Nacional de Saúde, em especial quanto a atenção primária à saúde;

XI - Utilizar os meios de comunicação a que tenha acesso para prestar esclarecimentos, conceder entrevistas ou palestras com finalidade educativa e de interesse social;

XII -Selecionar, com critério e escrúpulo, e nos limites da lei, os auxiliares para o exercício de sua atividade;

XIII. Abster-se da prática de atos que impliquem mercantilismo ou má conceituação da Farmácia;

XIV. Comunicar ao Conselho Regional de Farmácia e às autoridade sanitárias a recusa ou demissão de cargo, função ou emprego, motivada pela necessidade de preservar os legítimos interesses da profissão.

SEÇÃO II

Da Responsabilidade Profissional

Art. 16º - É vedado ao farmacêutico:

I - Praticar atos profissionais danosos ao usuário do serviço, que possam ser caracterizados como imperícia, imprudência ou negligência;

II - Permitir a utilização do seu nome, como responsável técnico, por qualquer estabelecimento ou instituição onde não exerça, pessoal e efetivamente, função inerente à profissão;

III. Permitir a interferência de leigos em seus trabalhos e suas decisões de natureza profissional;

IV. Delegar a outros profissionais atos ou atribuições exclusivas da profissão farmacêutica;

V. Assumir responsabilidade por ato farmacêutico que não praticou ou do qual não participou efetivamente;

VI. Assinar trabalhos realizados por outrem, alheio à sua execução, orientação, supervisão ou fiscalização;

VII. Afastar-se de suas atividades profissionais, mesmo temporariamente, sem deixar outro farmacêutico encarregado do estabelecimento;

VIII. Acumpliciar-se com os que exercem ilegalmente a Farmácia, ou com profissionais ou instituições farmacêuticas que pratiquem atos ilícitos;

IX - Prevalecer-se de seus cargos de chefia ou de empregador para desrespeitar a dignidade de subordinados;

X - Aceitar cargo, emprego, ou função deixado por colega que tenha sido exonerado em defesa da ética profissional, salvo após anuência do Conselho Regional a que esteja vinculado;

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

XI - Pleitear para si ou para outrem emprego, cargo ou função que esteja sendo exercida por colega, bem como praticar outros atos de concorrência desleal;

XII. Fraudar, falsificar ou permitir que outros o façam em laudos e/ou produtos farmacêuticos, cuja responsabilidade de execução ou de produção lhe cabe;

XIII. Divulgar resultados de exames de diagnóstico ou métodos de pesquisa que não estejam cientificamente comprovados;

XIV. Fornecer, ou permitir que forneçam, medicamentos ou droga para uso diverso da sua finalidade;

XV. Produzir e/ou fornecer medicamentos ou seus correlatos, drogas, insumos farmacêuticos, alimentos e dietéticos, sangue e seus derivados, contrariando normas legais e técnicas;

XVI. No exercício da profissão, ferir preceitos legais e éticos em que se fundamentam os direitos humanos;

XVII. Fornecer, ou permitir que forneçam, meio, instrumento, substância e/ou conhecimentos, induzir ou de qualquer forma participar da prática da eutanásia e de torturas, e da manutenção da toxicomania ou de outras formas de procedimentos degradantes, desumanos ou cruéis com relação à pessoa;

XVIII. Dispensar medicamento sujeito a prescrição sem identificação do seu nome ou fórmula, ou identificando apenas por número ou código e sem informação sobre os riscos à saúde do usuário, de acordo com a legislação em vigor e os conhecimentos atualizados;

XIX. Obstar ou dificultar a ação fiscalizadora das entidades sanitárias e profissionais;

XX. Manter sociedade profissional fictícia ou enganosa que configure falsidade ideológica;

XXI. Deixar de cumprir, sem justificativa, normas emanadas dos Conselhos Federal e Regionais de Farmácia e de atender as suas requisições administrativas, intimações ou notificações, no prazo determinado;

XXII. Atribuir seus insucessos a terceiros e a circunstâncias ocasionais, exceto nos casos em que isso possa ser devidamente comprovado;

SEÇÃO III

Da Remuneração Profissional

Art. 17º - É vedado ao farmacêutico:

I. Receber remuneração pela prestação de serviços profissionais a preços vis ou extorsivos;

II. Aceitar remuneração inferior a reivindicada por seu colega ou oferecer-se a isto e desrespeitar acordos ou dissídios da categoria;

III. Quando a serviço de instituição pública;

a) utilizar-se da mesma para execução de serviços de empresa privada de sua propriedade ou de outrem, como forma de obter vantagens pessoais;

b) cobrar ou receber remuneração do usuário do serviço como complemento de salário;

c) reduzir, quando em função de chefia, a remuneração devida a outro farmacêutico, utilizando-se de descontos a título de taxa de administração ou quaisquer outros artifícios;

IV. Receber remuneração por serviços que não tenha efetivamente prestado;

V. Praticar a dispensação indevida como forma de obter vantagem econômica;

VI. Exercer simultaneamente a Farmácia e a Medicina, ou a Odontologia, ou a Enfermagem;

VII. Exercer a Farmácia em interação com outras profissões, visando exclusivamente o interesse econômico e ferindo o direito do usuário de livremente escolher o serviço e o profissional;

VIII. Dispensar, ou permitir que seja dispensado, medicamento com validade vencida, alterado ou de qualidade duvidosa.

SEÇÃO IV

Da Publicidade e dos Trabalhos Científicos

Art. 18º - É vedado ao farmacêutico:

I. Promover publicidade enganosa ou abusiva da boa fé do usuário do medicamento ou do serviço;

II. Anunciar serviços ou produtos farmacêuticos fazendo referência a preços ou modalidades de pagamentos, ressalvados os correlatos;

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

III. Fazer publicidade que explore medo ou superstição ou que divulgue nome, endereço ou outra forma que identifique usuários de serviços farmacêuticos;

IV. Utilizar-se de locais inadequados ou que comprometam a seriedade da profissão na divulgação de serviços ou produtos farmacêuticos;

V. Divulgar assunto, ou descoberta farmacêutica de forma sensacionalista, promocional ou de conteúdo inverídico;

VI. Anunciar produtos farmacêuticos ou processos mediante meios capazes de induzir ao uso indiscriminado de medicamentos;

VII. Emprestar seu nome para propaganda de medicamento ou outro produto farmacêutico, tratamento, instrumental ou equipamento hospitalar, empresa industrial ou comercial com atuação no ramo farmacêutico;

VIII. Declarar títulos científicos que não possa comprovar ou especialização para a qual não esteja qualificado;

IX. Publicar, em seu nome, trabalho científico do qual não tenha participado; atribuir-se autoria exclusiva de trabalho realizado por seus subordinados ou outros profissionais, mesmo quando executados sob sua orientação;

X. Utilizar-se, sem referência ao autor ou sem a sua autorização expressa, de dados, informações ou opiniões ainda não publicados;

XI. Aproveitar-se da posição hierárquica para fazer constar, imerecidamente, seu nome na co-autoria de obra científica.

SEÇÃO V

Da Pesquisa Farmacêutica

Art. 19º - É vedado ao farmacêutico:

I. Participar de qualquer tipo de experiência em ser humano com fins bélicos, políticos, raciais ou eugênicos;

II . Promover pesquisa na comunidade sem o seu conhecimento e sem que o objetivo seja a proteção ou a promoção da saúde, respeitadas as peculiaridades culturais da região;

III. Obter vantagens pessoais, ter qualquer interesse comercial ou renunciar a sua independência profissional em relação a financiadores de pesquisa da qual participe;

IV. Realizar ou participar de pesquisa em que qualquer direito inalienável do homem seja desrespeitado, ou acarrete perigo de vida ou dano a sua saúde física ou mental;

V. Realizar ou participar de pesquisa que envolva menor e incapaz, sem observância das disposições legais vigentes;

VI. Patentear, vender ou doar pesquisa de sua autoria e responsabilidade ou co-responsabilidade para ser realizada contra os interesses nacionais.

SEÇÃO VI

Da Perícia Farmacêutica

Art. 20º - É vedado a o farmacêutico:

I. Deixar de atuar com absoluta isenção quando designado para servir como perito ou auditor, assim, como, ultrapassar os limites das suas atribuições e competência;

II. Assinar laudos periciais quando não o tenha realizado ou participado pessoalmente dos exames;

III. Ser perito de pessoa de sua família ou de qualquer pessoa com a qual tenha relações capazes de influir em seu trabalho;

IV. Argumentar ou dar a conhecer sua convicção pessoal sobre os direitos de qualquer das partes interessadas, ou da justiça da causa em que estiver servindo como perito, mantendo seu laudo no âmbito técnico e limitado aos quesitos propostos;

V. Intervir, quando em função de auditor ou perito, em atos profissionais de outro farmacêutico, ou fazer qualquer apreciação em presença do examinado, reservando suas observações para o relatório.

CAPÍTULO IV

Das Relações Intra e Interprofissionais

Art. 21º - O farmacêutico, perante seus colegas e demais profissionais da equipe de saúde, deve comprometer-se a:

I. Obter e conservar alto nível ético em seu meio profissional e manter relações cordiais com a sua equipe de trabalho, prestando-lhe pleno apoio, assistência e solidariedade moral e profissional;

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

II. Adotar critério justo e honesto nas suas atividades e nos pronunciamentos sobre serviços e funções confiados anteriormente a outro farmacêutico;

III. Prestar colaboração aos colegas que dela necessitem, assegurando-lhes consideração, apoio e solidariedade que reflitam harmonia e o prestígio da classe;

IV. Prestigiar iniciativas em prol dos interesses da categoria por meio dos seus órgãos representativos;

V. Empenhar-se em elevar e firmar seu próprio conceito, procurando manter a confiança dos membros da equipe de trabalho e do público em geral;

VI. Limitar-se às suas atribuições no trabalho, mantendo relacionamento harmonioso com outros profissionais no sentido de garantir unidade de ação na realização de atividades a que se propõem em benefício individual e coletivo;

VII. Denunciar a quem de direito atos que contrariem os postulados éticos da profissão.

CAPÍTULO V

Das Relações com os Conselhos

Art. 22º - Na relação com os Conselheiros, obriga-se o farmacêutico a:

I. Cumprir fiel e integralmente as obrigações e compromissos assumidos mediante contratos ou outros instrumentos, visados e aceitos pelos Conselhos, relativos ao exercício profissional;

II. Acatar e respeitar os Acórdãos e Resoluções do Conselho Federal e as Deliberações dos Conselhos Regionais de Farmácia;

III - Tratar com urbanidade e respeito os representantes do Órgão, quando no exercício de suas funções, facilitando o seu desempenho;

IV - Propiciar com fidelidade, informações que, a respeito de exercício profissional, lhe forem solicitadas;

V. Informar, ao Conselho, infrações a este Código que tenha conhecimento, e ainda mantê-lo informado sobre os seus vínculos profissionais;

VI. Atender convocação feita pelo Órgão, a não ser por motivo de força maior, comprovadamente justificado;

VII. Recorrer à arbitragem do Conselho nos casos de divergência de ordem profissional com colega(s) quando a conciliação de interesses não for possível;

VIII. Manter-se quites com as taxas, anuidades tanto individualmente como de estabelecimento de sua propriedade.

CAPÍTULO VI

Disposições Gerais

Art. 23º - O farmacêutico portador de doença incapacitante para o exercício da Farmácia, apurada pelo Conselho Regional de Farmácia em procedimento administrativo, com perícia médica, terá suas atividades profissionais suspensas enquanto perdurar sua incapacidade.

Art. 24º - O profissional condenado por sentença criminal, definitivamente transitada em julgado, por crime praticado no uso do exercício da profissão, ficará suspenso da atividade enquanto durar a execução da pena.

Art. 25º - Por extensão, e no que couber, aplicar-se-á o presente Código de Ética aos provisionados e licenciados.

Art. 26º - O exercício da Profissão Farmacêutica implica compromisso moral, individual e coletivo de seus profissionais com os indivíduos e a sociedade e impõe deveres e responsabilidade indelegáveis, cuja contravenção resultará em sanções disciplinares por parte do Conselho Regional de Farmácia, através das suas Comissões de Ética, independente da penalidades estabelecidas pelas leis do País.

Art. 27º - O Conselho Federal de Farmácia, ouvidos os Conselhos Regionais de Farmácia e a categoria farmacêutica, promoverá a revisão e a atualização do presente Código, quando necessárias.

Art. 28º - As condições omissas neste Código serão sanadas pelo Conselho Federal de Farmácia.

BIBLIOGRAFIA

1. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 290/96. Brasília, DF., Conselho Federal de Farmácia, 1996.
2. Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências Farmacêuticas - Uma abordagem em Farmácia Hospitalar. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, p. 185, 2000.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Capítulo 14

Links Importantes sobre Oncologia

Este capítulo foi criado com a intenção de orientar o médico oncologista, o farmacêutico responsável técnico, enfermeiros, auxiliares e técnicos de enfermagem de uma central de quimioterapia (ambulatorial ou hospitalar) numa melhor abordagem e reciclagem dos conhecimentos da área de Oncologia.

NACIONAL

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA	http://www.anvisa.gov.br
Assistência Farmacêutica	http://www.assistenciafarmaceutica.org.br
Associação Biomédica em Radiodiagnóstico e Radioterapia	http://www.abrr.hpg.com.br/
Associação Brasileira de Farmacêuticos - ABF	http://www.abf.org.br
Associação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Combate ao Câncer	http://www.abifcc.org.br
Associação Médica Brasileira	http://www.amb.org.br
Associação Nacional de Biossegurança - ANBio	http://www.anbio.org.br
Biblioteca do Ministério da Saúde	http://www.saude.gov.br/biblioteca
Biblioteca Virtual em Saúde - BIREME	http://www.bireme.br
Câncer de Mama	http://www.cancerdemama.org.br
Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos - CEBRIM	http://www.cff.org.br/cebrim/corpoindex.html
CIBERSAÚDE	http://www.cibersaude.com.br
Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio	http://www.mct.gov.br/ctnbiotec
Conselho Federal de Enfermagem - COFEN	http://www.portalcofen.com.br
Conselho Federal de Farmácia - CFF	http://www.cff.org.br
Conselho Federal de Medicina - CFM	http://www.cfm.org.br
DATASUS	http://www.datasus.gov.br
DAY CARE CENTER	http://www.uol.com.br/daycare/index.shtml
FARMACOPÉIA BRASILEIRA	http://www.ufsm.br/farmacopeia
Fundação Nacional de Saúde	http://www.fns.ms.gov.br
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ	http://www.fiocruz.br

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

GENÉRICOS	http://www.genericos.com.br
Grupo Brasileiro de Melanoma	http://www.saudetotal.com/melanoma/index.htm
Grupo de Defesa da Criança com Câncer - GRENDAC	http://www.connecta.com.br/grendac
GUIAMED	http://www.guiamed.com/
Hospital do Câncer - A. C. Camargo	http://www.hcanc.org.br
Hospital Israelita Albert Einstein	http://www.einstein.br
Hospital Sírio Libanês	http://www.hsl.org.br
INFO CÂNCER	http://www2.netfly.com.br/~info_ca/
Instituto Brasileiro de Controle do Câncer	http://www.ibcc.org.br
Instituto Nacional de Câncer - INCA	http://www.inca.gov.br
Liga Norte Riograndense Contra o Câncer	http://www.liga.org.br
Liga Paranaense de Combate ao Câncer - Hospital Erasto Gaertner	http://www.lpccnet.org.br
Ministério da Saúde	http://www.saude.gov.br
Ministério do Trabalho e Emprego	http://www.mte.gov.br
Neoclínica S/C Ltda	http://www.neoclinica.com.br
Núcleo Assistencial para Pessoas com Câncer - NASPEC	http://www.magiclink.com.br/naspec
Organização de Farmacêuticos Ibero-Latinoame ricanos - OFIL	http://www.ofil.org.br
Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS	http://www.opas.org.br
Portal Farmacêutico Virtual	http://www.farmaceuticovirtual.com.br
Revista Controle de Contaminação	comercial@rpaeditorial.com.br
RISCOBIOLOGICO.ORG	http://www.riscobiologico.org
Santa Casa de Porto Alegre	http://www.santacasa.org.br
SAÚDE e TRABALHO ONLINE	http://www.saudeetrabalho.com.br
Serviço de Quimioterapia da Faculdade de Medicina da Fundação ABC	http://www2.netpoint.com.br/abcbr
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas - SBAC	http://www.sbac.org.br
Sociedade Brasileira de Cancerologia	http://www.sbcancer.org.br
Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação - SBCC	http://www.sbcc.com.br
Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia - SOBRAFO	http://www.sobrafo.org.br
Sociedade Brasileira de Informática em Saúde	http://www.sbis.org.br
Sociedade Brasileira de Mastologia	http://www.sbmastologia.com.br
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC	http://www.sboc.org.br
Sociedade Brasileira de Psico-Oncologia - SBPO	http://www.sbpo.com.br
Sociedade Brasileira de Radioterapia - SBR	http://www.sbradioterapia.com.br
Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos – SOBRAVIME	http://www.sobravime.org.br
Sociedade Brasileira Oncologia Pediátrica - SOBOPE	http://www.sobope.org.br

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

INTERNACIONAL

Abbott Northwestern Hospital	http://www.abbottnorthwestern.com
Albert Einstein Cancer Center	http://www.ca.aecom.yu.edu
American Academy of Ambulatory Care Nursing	http://aaacn.inurse.com/
American Brain Tumor Association Homepage	http://www.abta.org
American Cancer Society	http://www.cancer.org
American Medical Women's Association	http://www.amwa-doc.org/
American Society of Clinical Oncology - ASCO	http://www.asco.org
An International Journal of Gastrointestinal Oncology	http://www.gbhap.com/GI_Cancer/
Annals of Oncology	http://www.kluweronline.com/issn/0923-7534
Anti-angiogenesis Agents for Breast and Ovarian Cancer Patients	http://www.slip.net/Emcdavis/ovarian.html
Arizona Cancer Center	http://www.azcc.arizona.com
Arlington Cancer Center	http://www.acctx.com
Associação Americana de Radioterapia	http://www.astro.org/
Associação Americana de Segurança Biológica - ABSA	http://www.absa.org
Associação Européia de Segurança Biológica - EBSA	http://www.ebsa.be
Atlas de Tumores	http://www.bioscience.org/atlases/tumpath/index.htm
Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology	http://www.infobiogen.fr/services/chromcancer
Bem May Institute	http://bem-may.bsd.uchicago.edu
Bone Marrow Donors Worldwide	http://www.bmdw.org
British Columbia Cancer Research Centre - BCCRC	http://www.bccancer.bc.ca/research
Canadian Nurses Association	http://www.cna-nurses.ca/
Cancer Chemotherapy and Pharmacology	http://link.springer.de/link/service/journals/00280/index.htm
Cancer Genome Anatomy Project	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ncicgap
Cancer Information	http://www.cancernet.nci.nih.gov
Cancer Therapy Evalution Program - CETEP	http://cetep.info.nih.gov
Cancer.gov	http://www.cancer.gov/cancer_information
Candlelighters Childhood Cancer Family Alliance	http://www.candle.org
CDC - Centers for Disease Control	http://www.cdc.gov
Center for Alternative Medicine Research in Cancer	http://www.sph.uth.tmc.edu/utcam/
Centro de Braquiterapia de Chicago, Illinois (EUA)	http://www.chicagoprostate.com/
Citizens Medical Center	http://www.citizensmedicalcenter.com
Colon Cancer Information Library (Medicine OnLine)	http://www.meds.com/colon/colon.html
Colorectal Cancer Association of Canada - CCAC	http://www.ccac-accc.ca/
Colorectal Cancer Homepage	http://home.swipnet.se/Ew-15548
Department of Radiation Oncology University of California, San Francisco	http://itsa.ucsf.edu/~radonc/Index.html
Diagnosis and Treatment of Bladder Cancer	http://www.cancernews.com/bladder.htm

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Drug Information Association - DIA	http://www.diahome.org/
European Journal of Surgical Oncology	http://www.harcourt-international.com/journals/ejso/
European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC	http://www.eortc.be/
European Society of Therapeutic Radiology and Oncology - ESTRO	http://www.estro.be/estro/Index.html
EyeCancer Network	http://www.eyecancer.com
Federation of European Cancer Societies - FECS	http://www.fecs.be
Food and Drug Administration - FDA	http://www.fda.gov
Fox Chase Cancer Center	http://www.fccc.edu
German Cancer Research Center	http://www.dkfz-heidelberg.de
Grupo de Braquiterapia Dr. Sharkey na Flórida (EUA)	http://www.urologyhealthcenter.com/
H. Lee Moffitt Cancer Center	http://www.moffitt.usf.edu
International Agency for Research on Cancer	http://www.iarc.fr
International Association of Cancer Registries - IARC	http://www-dep.iarc.fr/iacr.htm
International Calendar of Cancer - UICC	http://calendar.uicc.org
International Collaborative Group of Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer	http://www.nfdht.nl/
International Myeloma Foundation	http://myeloma.org/imf.html
International Society for Radiation Oncology - ISRO	http://www.isro.be/
International Society of Nurses in Cancer Care	http://www.isncc.org/
Italian Institute for Cancer Research	http://www.ist.unige.it
Journal of Clinical Oncology	http:// intl.jco.org
Journal of Immunotherapy	http://lww.com/store/products?1053-8550
Ludwig Institute for Cancer Research. UCL/Middlesex Branch	http://www.ludwig.ucl.ac.uk
Mass General Neuro-oncology Service	http://brain.mgh.harvard.edu
Mayo Clinic	http://www.mayo.edu
Medical University of South Carolina - Radiation Oncology	http://www.radonc.musc.edu
Medicine OnLine	http://www.meds.com
Melanoma Research	http://www.melanomaresearch.com/
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	http://www.mskcc.org
National Alliance of Breast Cancer Organizations - NABCO	http://www.nabco.org/
National Cancer Center Japan	http://www.ncc.go.jp
National Cancer Institute	http://www.nci.nih.gov
National Marrow Donor Program - NMDP	http://www.marrow.org
National Ovarian Cancer Coalition	http://www.ovarian.org/
NCI Cancer Trials	http://cancertrials.nci.nih.gov
NYU Kaplan Comprehensive Cancer Center	http://www.med.nyu.edu/KCCC/homepage.html
Oncology Nursing Society	http://www.ons.org/

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Oncology on line	http://www.otnnet.com
OSHA	http://www.osha-slc.gov
Pediatric Bone Marrow Transplant Program	http://www.unmc.edu/pediatrics/BMT/mainmenu.html
Radiation Oncology Online Journal	http://www.rooj.com/
Radiotherapy and Oncology	http://www.elsevier.nl/inca/publications/store/5/0/6/0/4/2/
Roswell Park Cancer Institute	http://www.roswellpark.org
Roxane Pain Institute	http://www.roxane.com
Sociedade Latinoamericana de Oncologia Pediátrica	http://www.slaop.com
Società Italiana di Cure Palliative	http://www.sicp.it/
Staten Island University Hospital Radiation Stereotactic Radiosurgery	http://www.siuh.edu/radoncology/index.html
Telematics Services in Cancer - TeleSCAN	http://telescan.nki.nl
The American College of Radiology	http://www.acr.org/
The Anthony Nolan Bone Marrow Trust UK	http://www.anthonynolan.com
The National Hospice and Palliative Care Organization	http://www.nhpco.org/
The Norwegian Radium Hospital	http://www.med.uio.no/dnr/intro.html
The Radiation Therapy Oncology Group - RTOG	http://www.rtog.org/
The Testicular Cancer Resource Center	http://www.acor.org/TCRC
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center	http://www.mdanderson.org
Thomas Jefferson Cancer Center (Philadelphia)	http://www.jci.tju.edu
Transplantation and Donation	http://www.transweb.org
União Internacional contra o Câncer - UICC	http://www.uicc.org/
University of California San Francisco Department of Radiation Oncology	http://www.ucsf.edu/radonc
University of Florida - Pediatric Oncology Group	http://www.pog.ufl.edu
University of Michigan Comp. Cancer Center	http://www.cancer.med.umich.edu
University of Pennsylvania Cancer Center Resource	http://www.oncolink.org
US National Prostate Cancer Coalition	http://www.4npcc.org/
Welcome to the UC San Francisco Cancer Center	http://cc.ucsf.edu
Women's Cancer Network	http://www.wcn.org/
World Oncology Network	http://www.worldoncology.net

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Capítulo 15

Valores de Referência de Exames Laboratoriais
(Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. Pardini)

Tabela 15.1 GLICOSE		
MÉTODO	COLORIMÉTRICO ENZIMÁTICO	
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	60 a 109 mg/dl
GLICOSE ALTERADA DE JEJUM		≥ 110 a 125 mg/dl
DIABETES MELLITUS		≥ 126 mg/dl

OBS.: Estes critérios seguem a nova classificação para diabetes mellitus da Associação Americana de Diabetes - Boston, 1997.

Tabela 15.2 URÉIA		
MÉTODO	COLORIMÉTRICO ENZIMÁTICO	
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	10 a 40 mg/dl
	URINA	5 a 17,5 g/12 horas
	URINA	10 a 35 g/24 horas

Tabela 15.3 CREATININA			
MÉTODO	COLORIMÉTRICO — JAFFÉ MODIFICADO		
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	0,7 - 1,2 mg/dl	
	URINA	HOMEM MULHER	1,5 a 2,6 g/24 h 0,8 a 1,5 g/24 h
	DEPURAÇÃO	HOMEM MULHER	90 - 130 ml/min/1,73m² 75 - 115 ml/min/1,73m²

Tabela 15.4 PLAQUETAS	
MÉTODO	FLUXOMETRIA
VALOR DE REFERÊNCIA	150.000 a 450.000 / mm³

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 15.5 VHS (Velocidade de Hemossedimentação)		
MÉTODO	WESTERGREEN AUTOMATIZADO	
VALOR DE REFERÊNCIA	HOMEM	0 a 15 mm na 1ª hora
	MULHER	0 a 20 mm na 1ª hora
	CRIANÇA	0 a 20 mm na 1ª hora

Tabela 15.6 CÁLCIO TITULOMÉTRICO		
MÉTODO	COLORIMÉTRICO	
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	8,5 a 10,4 mg/dl
	URINA	Até 180 mg/24 h (dieta pobre em cálcio) Até 280 mg/24 h (sem dieta)

Tabela 15.7 CÁLCIO IÔNICO		
MÉTODO	ELETRODO SELETIVO COM CORREÇÃO AUTOMÁTICA PARA VARIAÇÃO DO pH	
VALOR DE REFERÊNCIA	ADULTOS	4,70 a 5,28 mg/dl ou 1,17 a 1,32 mmol/l
	ATÉ 18 ANOS	4,8 a 5,4 mg/dl ou 1,20 a 1,35 mmol/l OBS.: Fator de conversão: mmol/l → mg/dl x 0,25

Tabela 15.8 SÓDIO		
MÉTODO	ELETRODO SELETIVO	
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	135 a 145 mEq/l
	URINA	27 a 287 mEq/24 h

Tabela 15.9 POTÁSSIO		
MÉTODO	ELETRODO SELETIVO	
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	3,7 a 5,6 mEq/l
	URINA	23 a 123 mEq/24 h

Tabela 15.10 MAGNÉSIO		
MÉTODO	MAGON SULFONADO	
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	1,9 a 2,5 mg/dl

Tabela 15.11 FÓSFORO			
MÉTODO	CINÉTICO U. V.		
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	ADULTO CRIANÇA	2,5 a 4,8 mg/dl 4,0 a 7,0 mg/dl
	URINA	400 a 1300 mg/24 h	

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 15.12
ÁCIDO ÚRICO

MÉTODO	COLORIMÉTRICO ENZIMÁTICO		
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	HOMEM MULHER	3,4 a 7,0 mg/dl 2,4 a 6,0 mg/dl
	URINA	75 a 425 mg/12h 150 a 850 mg/24h	

Tabela 15.13
PROTEÍNAS TOTAIS

MÉTODO	BIURETO	
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	6,4 a 8,3 g/dl

Tabela 15.14
ALBUMINA

MÉTODO	VERDE BROMOCRESOL	
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	3,5 - 5,5 g/dl
	GLOBULINA	1,4 a 3,2 g/dl

Tabela 15.15
GASOMETRIA ARTERIAL (5 ml de SANGUE TOTAL HEPARINIZADO)

MÉTODO	ELETRODO SELETIVO	
VALOR DE REFERÊNCIA	pH	7,35 a 7,45
	pCO_2	35 a 45 mmHg
	pO_2	83 a 108 mmHg
	HCO_3 Atual	21 a 28 mmol/l
	CO_2 Total	24 a 31 mmol/l
	B. E.	- 3,0 a + 3,0 mmol/l
	SO_2	95% a 99%
RECÉM-NASCIDO	pO_2 HCO_3 Atual	60 a 70 mmHg 16 a 24 mmHg

Tabela 15.16
BILIRRUBINA

MÉTODO	COLORIMÉTRICO		
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	DIRETA	até 0,4 mg/dl
		TOTAL	até 1,2 mg/dl
		INDIRETA	até 0,8 mg/dl

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 15.17 TRANSAMINASE OXALACÉTICA (TGO)		
MÉTODO	COLORIMÉTRICO	
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	4,0 a 36 U/l

Tabela 15.18 TRANSAMINASE OXALACÉTICA (TGO)			
MÉTODO	CINÉTICO OPTIMIZADO ULTRAVIOLETA		
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	ADULTO	12 a 46 U/l (37ºC)
		CRIANÇA	10 a 70 U/l (37ºC)

Tabela 15.19 TRANSAMINASE PIRÚVICA (TGP)		
MÉTODO	COLORIMÉTRICO	
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	4,0 a 32 U/ml

Tabela 15.20 TRANSAMINASE PIRÚVICA (TGP)			
MÉTODO	CINÉTICO OPTIMIZADO ULTRAVIOLETA		
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	ADULTO	03 a 50 U/l (37ºC)
		CRIANÇA	10 a 60 U/l (37ºC)

Tabela 15.21 FOSFATASE ALCALINA		
MÉTODO	CINÉTICO OPTIMIZADO	
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	
IDADE	MASCULINO	FEMININO
10 a 11 anos	250 a 730 U/l (37ºC)	250 a 950 U/l (37ºC)
12 a 13 anos	275 a 875 U/l (37ºC)	200 a 730 U/l (37ºC)
14 a 15 anos	170 a 970 U/l (37ºC)	170 a 460 U/l (37ºC)
16 a 18 anos	125 a 720 U/l (37ºC)	75 a 270 U/l (37ºC)
> 18 anos	50 a 250 U/l (37ºC)	50 a 250 U/l (37ºC)

Tabela 15.22 FOSFATASE ÁCIDA PROSTÁTICA		
MÉTODO	ENZIMÁTICO (INIBIÇÃO COM TARTARATO)	
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	até 3,0 U/l

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 15.23 TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL		
MÉTODO	COAGULOMÉTRICO	
VALOR DE REFERÊNCIA	PLASMA EM CITRATO	até 10 segundos acima do Plasma controle

Tabela 15.24 ATIVIDADE DE PROTROMBINA (AP)		
MÉTODO	COAGULOMÉTRICO	
VALOR DE REFERÊNCIA	PLASMA EM CITRATO	≥ 70%

Tabela 15.25 LACTATO DESIDROGENASE (LDH)		
MÉTODO	CINÉTICO OPTIMIZADO ULTRAVIOLETA	
VALOR DE REFERÊNCIA	180 a 450 U/l (37ºC)	

Tabela 15.26 GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE (Gama GT)		
MÉTODO	CINÉTICO COLORIMÉTRICO	
VALOR DE REFERÊNCIA	HOMEM	10 a 50 U/l (37ºC)
	MULHER	07 a 32 U/l (37ºC)

Tabela 15.27 AMILASE		
MÉTODO	CINÉTICO CNP	
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	até 90 U/l
	URINA 24 horas	até 450 U/24 h
	URINA 2 horas	até 280 U/2 h

Tabela 15.28 TRIGLICÉRIDES				
MÉTODO	COLORIMÉTRICO ENZIMÁTICO			
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	< 10 anos	DESEJÁVEL AUMENTADO	≤ 100 mg/dl > 100 mg/dl
		10 a 19 anos	DESEJÁVEL AUMENTADO	≤ 130 mg/dl > 130 mg/dl
		ADULTOS	DESEJÁVEL AUMENTADO	< 150 mg/dl ≥ 200 mg/dl

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 15.29 COLESTEROL TOTAL				
MÉTODO	COLORIMÉTRICO ENZIMÁTICO			
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	ADULTO	DESEJÁVEL AUMENTADO	< 200 mg/dl ≥ 240 mg/dl
		2 a 19 anos	DESEJÁVEL AUMENTADO	< 170 mg/dl ≥ 200 mg/dl

Tabela 15.30 HDL				
MÉTODO	COLORIMÉTRICO ENZIMÁTICO			
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	< 10 anos	DESEJÁVEL	≥ 40 mg/dl
		10 a 19 anos	DESEJÁVEL	≥ 35 mg/dl
		ADULTOS	BAIXO DESEJÁVEL ACEITÁVEL	≤ 40 mg/dl ≥ 60 mg/dl 41 a 59 mg/dl

Tabela 15.31 LDL				
MÉTODO	COLORIMÉTRICO ENZIMÁTICO			
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	ADULTOS	DESEJÁVEL AUMENTADO	≤ 129 mg/dl ≥ 130 mg/dl
		2 a 19 anos	DESEJÁVEL AUMENTADO	< 110 mg/dl ≥ 130 mg/dl

Tabela 15.32 VLDL		
MÉTODO	COLORIMÉTRICO ENZIMÁTICO	
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	0 a 40 mg/dl

Tabela 15.33 FERRO SÉRICO			
MÉTODO	FERENE-S		
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	HOMEM	60 a 160 μg/dl
		MULHER	40 a 150 μg/dl
		CRIANÇA	35 a 90 μg/dl
		R. NASCIDO	90 a 240 μg/dl

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 15.34 TRANSFERRINA			
MÉTODO	IMUNOTURBIDIMETRIA		
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	3 MESES A 10 ANOS	203 a 360 mg/dl
		ADULTO	200 a 400 mg/dl

Tabela 15.35 TSH ULTRA-SENSÍVEL		
MÉTODO	QUIMIOLUMINESCÊNCIA	
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	0,3 a 5,0 μUI/ml

Tabela 15.36 PROGESTERONA			
MÉTODO	IMUNOFLUORIMETRIA		
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	MENOPAUSA	até 940 pg/ml
		FASE FOLICULAR	250 a 850 pg/ml
		FASE LUTEÍNICA	3.000 a 20.000 pg/ml
		HOMENS	200 a 800 pg/ml

Tabela 15.37 PROLACTINA			
MÉTODO	IMUNOFLUORIMETRIA		
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	CRIANÇA	30% mais que adulto
		FASE FOLICULAR	0,6 a 19 ng/ml
		FASE LUTEÍNICA	até 30 ng/ml
		HOMENS	0,6 a 17 ng/ml

Tabela 15.38 ALDOLASE			
MÉTODO	ENZIMÁTICO		
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	RECÉM-NASCIDO	até 19,6 U/l
		10 a 24 MESES	3,4 a 11,8 U/l
		> 2 a 15 ANOS	1,2 a 8,8 U/l
		ADULTO	1,7 a 4,9 U/l

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 15.39 ERITROPOIETINA		
MÉTODO	QUIMIOLUMINESCÊNCIA	
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	2,6 a 34 mU/ml

Tabela 15.40 ESTRADIOL			
MÉTODO	IMUNOFLUORIMETRIA		
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	CRIANÇA	até 25 pg/ml
		FASE FOLICULAR	20 a 215 pg/l
		FASE LUTEÍNICA	20 a 230 pg/ml
		PRÉ-MENOPAUSA	até 45 pg/ml
		MENOPAUSA	até 25 pg/ml
		HOMEM	até 35 pg/ml

Tabela 15.41 TESTOSTERONA		
MÉTODO	IMUNOFLUORIMETRIA	
VALOR DE REFERÊNCIA		
IDADE	HOMEM	MULHER
1 a 9 anos	40 a 300 pg/ml	30 a 200 pg/ml
Pré Puberal	200 a 2000 pg/ml	100 a 300 pg/ml
Adulto	2500 a 9500 pg/ml	200 a 800 pg/ml

Tabela 15.42 HORMÔNIO FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH)			
MÉTODO	IMUNOFLUORIMETRIA		
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	CRIANÇA	< que 3,0 U/l
		PRÉ-PUBERAL	< que 5,0 U/l
		FASE FOLICULAR	2,4 a 9,3 U/l
		FASE OVULATÓRIA	3,9 a 13,3 U/l
		FASE LUTEÍNICA	0,3 a 8,0 U/l
		MENOPAUSA	> que 20,0 U/l
		HOMEM	0,2 a 10,5 U/l

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 15.43 HORMÔNIO LUTEINIZANTE (LH)			
MÉTODO	IMUNOFLUORIMETRIA		
VALOR DE REFERÊNCIA	SORO	CRIANÇA	< que 0,20 U/l
		PRÉ PUBERAL	0,02 a 3,0 U/l
		FASE FOLICULAR	1,6 a 9,3 U/l
		FASE OVULATÓRIA	13,8 a 71,8 U/l
		FASE LUTEÍNICA	0,2 a 12,8 U/l
		MENOPAUSA	> que 15,0 U/l
		HOMEM	0,2 a 10,0 U/l

Tabela 15.44 RETICULÓCITOS			
MÉTODO	AZUL DE CRESIL BRILHANTE		
VALOR DE REFERÊNCIA	SANGUE TOTAL EM EDTA	PORCENTUAL	0,5% a 1,5%
		QUANTITATIVO	de 25.000 a 75.000/mm^3

Tabela 15.45 FIBRINOGÊNIO			
MÉTODO	COAGULOMÉTRICO		
VALOR DE REFERÊNCIA	PLASMA (CITRATO)	ADULTOS	de 200 a 450 mg/dl
		CRIANÇAS	de 150 a 300 mg/dl

Tabela 15.46 ÁCIDO 5-HIDROXI INDOLOACÉTICO (5 HIAA)		
MÉTODO	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA *PERFORMANCE* — HPLC	
VALOR DE REFERÊNCIA	URINA 24 HORAS:	< 10 mg/24h Limiares: de 11 a 20 mg/24h

Obs.: O ácido 5-hidroxi indolacético está aumentado em tumor carcinóide (tumores secretores de serotonina) que pode desenvolver-se no apêndice, no intestino, nos pulmões, na mama e no ovário.

Bibliografia

1. Instituto de Patologia Clínica H. Pardini: Manual de Exames, 2002.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Capítulo 16

Glossário

A

Abcesso: Coleção de grumos de pus em uma cavidade formada pela destruição ou desagregação dos tecidos circunvizinhos.

Abdômen: Parte do tronco situada entre o tórax e a bacia. É compreendida por uma parede e uma cavidade que abriga a maior parte dos aparelhos digestivo e urinário.

Abdominal: Cavidade do corpo que contém o estômago, intestinos, fígado e outros órgãos.

ABNT: Abreviação de Associação Brasileira de Normas Técnicas.

Abordagem multidisciplinar: Participação de vários especialistas no diagnóstico, estadiamento e escolha do tratamento do câncer. A integração das várias especialidades determina melhores resultados para os pacientes portadores de câncer.

Acidente vascular cerebral (AVC): Derrame cerebral.

Adenocarcinoma: Câncer ou carcinoma glandular. Neoplasia maligna de células epiteliais no padrão glandular ou glanduliforme.

Adenoma hepatocelular: Tumor benigno formado por células do fígado (hepatócito) - podem sangrar ou apresentar transformação maligna. Podem necessitar de tratamento cirúrgico.

Adenoma: Tipo de pólipo, tumor benigno.

Adenopatia: Gânglios aumentados, doença que afeta glândulas (na região inguinal = íngua).

Adjuvante: Adicional, auxiliar, que ajuda.

Administração oral: Dado pela boca.

Aferição: Conjunto de operações especificadas pelo fabricante de um instrumento para serem efetuadas antes de sua utilização.

Agente infeccioso: Todo organismo microscópico ou não, com capacidade para causar infecção independente da predisposição do indivíduo.

Agentes mutagênicos: Agentes físicos ou químicos que podem aumentar a freqüência com que as mutações podem ocorrer.

Água destilada: Água formada pela condensação de vapores.

Água esterilizada: Água isenta de microorganismos.

Água potável: Água que atende aos padrões de potabilidade.

Agudo: Novo, recente, súbito, inesperado, instalação brusca e evolução rápida.

Alopecia: Queda de cabelo; no paciente com câncer, pode ser resultado de efeitos citotóxicos da quimioterapia ou radioterapia.

Amenorréia: Ausência de menstruação.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Aminoácido: Qualquer um da classe dos compostos orgânicos que contém os grupos amino (NH_2) e carboxil (COOH). Os aminoácidos formam a principal estrutura das proteínas e vários são essenciais à nutrição humana.

Ampére: É a unidade de medida de corrente elétrica.

Analgésica: Ver Antiálgica.

Anamnese: História colhida pelo médico sobre problemas de saúde do paciente.

Anaplasia: Processo de diferenciação incompleto onde a célula resultante apresenta características semelhantes às células embrionárias. Perda da especificidade absoluta.

Anastomose: Procedimento cirúrgico para o restabelecimento da continuidade anatômica e fisiológica dos órgãos.

Anatomia patológica: Estudo de material retirado durante as cirurgias, biópsias etc.

Anemia: Qualquer condição em qual o número de celas de sangue vermelhas, a quantia de hemoglobina, e volume de celas de sangue vermelhas é mais baixo que normal.

Aneuplóide: Células cujo material genético encontra-se alterado quanto ao número de cromossomos. Assim, uma célula humana normal tem 46 cromossomos (número diplóide), enquanto uma célula alterada, por exemplo derivada de um tumor, pode ter um número menor ou maior de cromossomos.

Aneuploidia: Número alterado de cromossomos na células. Uma célula tumoral pode ter um número maior (triplóide, tetraplóide, etc.) ou menor de cromossomos do que a célula normal (diplóide), indicando alterações importantes no conteúdo de seu patrimônio genético.

Angiodisplasia: Deformidade dos tecidos vasculares causada por um desenvolvimento anormal. Dilatação degenerativa dos vasos sangüíneos. Também é o nome de uma doença.

Angiogênese: Processo de desenvolvimento dos vasos sangüíneos.

Angiomiolipoma renal: Conjunto de tecidos formados por gordura, músculos e veias localizado no rim.

Anorexia: Falta ou perda de apetite para alimentos. A anorexia é freqüente em pacientes portadores de câncer. Pode ser de origem nervosa ou como reação secundária a tratamentos quimio e/ou radioterápicos.

Anoxia: Redução do suprimento de oxigênio nos tecidos.

Antiálgica: Que se opõe à dor.

Antiemético: Medicamento que previne a ocorrência de vômitos.

Antígeno: Proteínas completas ou fragmentos das mesmas (peptídeos) que quando injetados num organismo causam a produção de uma resposta imune, freqüentemente com produção de anticorpos específicos contra tais proteínas.

Antineoplásica: Contra o câncer.

Anúria: Ausência de eliminação urinária.

Ânus: A abertura ao mais baixo fim da área do tubo gastrointestinal onde é eliminado as fezes.

Anuscopia: Exame que permite a visualização do ânus.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, órgão responsável pela aprovação e fiscalização de medicamentos e alimentos no Brasil.

Apatia: Diminuição da reação a quaisquer estímulos.

Apêndice cecal: Órgão que liga ao ceco (primeira porção do intestino grosso).

Aplasia medular: Destruição da medula óssea.

Arritmia cardíaca: Alteração no ritmo dos batimentos do coração.

Artéria: É um vaso ou estrutura tubular através do qual o sangue proveniente do coração passa para as várias partes do corpo.

Arteríola: É a menor terminação das artérias que se tornarão capilares.

Artralgia: Dor e desconforto das articulações.

Asfixia: Sufocação, dificuldade da passagem do ar.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Assepsia: Processo pelo qual consegue-se impedir a penetração de germes patogênicos em local que não os contenha.

Assintomático: Que não tem indicação ou sintoma de doença.

Assistência farmacêutica: Grupo de atividades relacionadas com o medicamento, destinadas a apoiar as ações de saúde demandadas por uma comunidade. Envolve o abastecimento de medicamentos em todas e em cada uma de suas etapas constitutivas, a conservação e controle de qualidade, a segurança e a eficácia terapêutica dos medicamentos, o acompanhamento e a avaliação da utilização, a obtenção e a difusão de informação sobre medicamentos e a educação permanente dos profissionais de saúde, do paciente e da comunidade para assegurar o uso racional de medicamentos.

Assístole: Período no qual o coração não contrai; parada. Visto no eletrocardiograma como uma linha reta.

Astenia: Enfraquecimento, fraqueza, cansaço.

Ataxia: Incoordenação motora.

Atenção farmacêutica: É um conceito de prática profissional no qual o paciente é o principal beneficiário das ações do farmacêutico. A atenção é o compêndio das atitudes, dos comportamentos, dos compromissos, das inquietudes, dos valores éticos, das funções, dos conhecimentos, das responsabilidades e das habilidades do farmacêutico na prestação da farmacoterapia, com objetivo de alcançar resultados terapêuticos definidos na saúde e na qualidade de vida do paciente.

Atendimento de emergência: Conjunto de ações empregadas para recuperação de paciente, cujos agravos à saúde necessitam de assistência imediata.

Audiometria: Exame para medir o nível de audição.

Aviamento de receitas: Manipulação de uma prescrição na farmácia, seguida de um conjunto de orientações adequadas, para um paciente específico.

B

Bactéria: Grande grupo de células vegetais unicelulares microscópicas. Possuem paredes rígidas e exibem três formas principais a saber: redondas ou cocos, em bastonetes ou bacilos e espiraladas ou espiroquetas.

Bactericida: Agente que mata as bactérias.

Bacteriostático: Qualquer agente que detém ou evita a proliferação de bactérias sem destruí-las.

Balanço eletrolítico: Teste que mostra a quantidade de sais e químicos no sangue, teste que revela se há alterações no sangue.

Bário: Líquido que é levado via oral ou retal que permitem ao médico ver o intestino delgado e o intestino grosso através da radiografia.

Benigno: Sem gravidade, de evolução favorável. Não canceroso.

Betaterapia: Emprego terapêutico dos raios beta (β) emitidos pelo radium ou isótopos radioativos.

Bíodisponibilidade: Medida da quantidade de medicamento, contída em uma fórmula farmacêutica, que chega à circulação sistêmica e da velocidade na qual ocorre esse processo. A biodisponibilidade se expressa com relação à administração intravenosa do princípio ativo (biodisponibilidade absoluta) ou a administração, por via oral, de um produto de referência (biodisponibilidade relativa ou comparativa). A biodisponibilidade de um medicamento não deve ser confundida com a fração biodisponível, a menos que se refira à biodisponibilidade absoluta.

Bioequivalência: Consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Biópsia percutânea: Processo diagnóstico feito com agulha e orientado por ultra-sonografia, tomografia computadorizada e radiologia. Permite o diagnóstico de tumores de localização profunda, tais como: coluna vertebral, ossos, fígado, retroperitôneo, pulmão. O método é muito utilizado para diagnóstico de lesões na mama e tireóide. A biópsia percutânea é feita em ambulatório e dura 30-40 minutos e o paciente após breve repouso volta para casa. Com isso evita-se internação e cirurgia.

Biópsia: Procedimento cirúrgico de retirada de material para análise e diagnóstico das doenças, através da anatomia patológica.

Biossegurança: É o conjunto de ações voltadas para a prevenção, minimização ou eliminação de riscos inerentes às atividades de pesquisa, ensino, desenvolvimento tecnológico e prestação de serviços, visando à saúde do homem, dos animais, a preservação do meio ambiente e a qualidade dos resultados (Teixeira & Valle, 1996).

Blenoftalmia: Secreção mucosa dos olhos.

Blenorréia: Secreção abundante das mucosas, especialmente da vagina e uretra.

Bolus: Injeção endovenosa muito rápida e breve de um medicamentos ou de um produto de contraste.

Bradiarritmia: Arritmia na qual há séries muito lentas de contrações cardíacas que sucedem séries um pouco mais rápidas, porém em um ritmo sempre lento.

Bradicardia: Baixa freqüência nos batimentos cardíacos. Batimento do coração mais lento do que o normal.

Braquiterapia: Tratamento de câncer utilizando fontes radioativas (I^{192}, Ra^{226}, Cs^{137}, Co^{60}, etc.) que são colocadas dentro do tumor. É muito utilizado no tratamento do câncer do colo uterino e tumores de cabeça e pescoço.

Broncoespasmo: Sofrimento respiratório causado pelo estreitamento das vias aéreas (respiratórias).

C

Cãibra: Contração involuntária, dolorosa e transitória de um músculo ou de um grupo muscular.

Câncer: Nome dado a todos os tumores malignos que se disseminam rapidamente e que têm tendência a se generalizar.

Câncer broncopulmonar: Tumor maligno que se desenvolve nos brônquios e no pulmão.

Câncer colorretal: Adenocarcinoma de tratamento cirúrgico, em regra, do qual foram descritas variedades nodulares, cirrosos, papilares e mucóides.

Câncer de bexiga: Tumor maligno de origem epitelial (epitélio vesical ou urotélio) em que as formas papilares são as mais freqüentes.

Caquexia: Alteração profunda do estado geral com magreza extrema, tal como é observada na fase terminal das afecções crônicas.

Carbohidratos: É uma substância química composta por carbono, hidrogênio e oxigênio, presente nos açúcares, amidos, etc. (massas, pães, batatas).

Carcinogênico: Qualquer agente ou substância que produz câncer, acelera o desenvolvimento do câncer ou atua sobre uma população para alterar sua freqüência total de câncer em termos de números de tumores ou distribuição por localização e idade.

Carcinógeno: Qualquer substância que tenha capacidade de causar ou induzir câncer.

Carcinoma: Tumor maligno formado de células epiteliais que infiltram as estruturas vizinhas podendo ocasionar metástases.

Cardiologia: Estudo do coração e de suas doenças (hipertensão, arritmia).

Cardiotoxicidade: Potencial para danificar o coração.

Cardioversão: Reconstituir o batimento cardíaco normal com o uso de choque elétrico.

Carga microbiana: É o número de microrganismos com os quais um objeto está contaminado.

Cárie de irradiação: Processo carioso muito mais agressivo e rápido.

Cateter: Tubo longo e fino (sonda) usado para introduzir ou retirar líquido ou gás no corpo.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Cefaléia: Dor de cabeça.

Célula: Estrutura mínima organizada que funciona como a unidade que compõe os diferentes órgãos e tecidos do organismo. É composta basicamente por uma membrana citoplasmática, citoplasma e núcleo.

Células transicionais: Células do sistema urinário.

CENEN: Abreviação de Comissão Nacional de Energia Nuclear.

Cerobende: Liga metálica usada para confecção de blocos de proteção para radioterapia.

Cianose: Coloração azulada por falta de oxigênio.

Ciclotron: Acelerador magnético de partículas, sendo utilizado para a produção de alguns radioisótopos, através do enriquecimento de seu núcleo por prótons ou nêutrons.

Cintilografia de hemácias marcadas: Exame de medicina nuclear, utilizado para detectar a presença de lesões com grande componente vascular.

Cintilografia miocárdica: Ver Perfusão miocárdica.

Cintilografia óssea: Exame imageológico caracterizado pela injeção endovenosa de radiofármaco (tecnécio 99) visando avaliar o metabolismo ósseo.

CIPA: Abreviação de Comissão Interna de Prevenção de Acidentes.

Cirurgia buco-maxilo-facial: Tratamento cirúrgico de doenças ou defeitos da região inferior da face e parte interna da boca.

Cirurgia geral: Tratamento cirúrgico das hérnias, doenças do aparelho digestivo etc.

Cirurgia profilática: Cirurgia que envolve a remoção de um órgão para prevenir o câncer.

Cirurgia torácica: Tratamento cirúrgico das doenças do tórax (exemplo: pulmões, traquéias, brônquios).

Cirurgia vascular: Tratamento cirúrgico de vasos sangüíneos (veias, artérias e vasos linfáticos).

Cirurgias ablativas: Tipo de cirurgia em que se remove parte, ou todo, do órgão afetado pelo câncer.

Cistite: Inflamação aguda ou crônica da bexiga.

Cistografia: Exame que após injeção de contraste permite a visualização da bexiga através de radiografia.

Cito-histopatológico: Combinação de testes que avaliam o estado patológico da célula (citológicos) ou do tecido (histológicos) empregando observação ao microscópio da forma e arquitetura celulares, sob distintas colorações.

Citometria de fluxo: Método laboratorial utilizado para definir o tamanho, morfologia e outras características de uma população de células. Muito utilizado na classificação das leucemias.

Citopatologia: Exame de laboratório de material de secreção ou líquidos do corpo.

Citotóxico: Agente quimioterápico que tem a capacidade de matar células (tóxico às células).

Clínica geral: Trata as doenças em geral e fornece orientação para as especialidades/ tratamentos específicos.

Clinicamente significante: De importância fundamental para o tratamento e/ou avaliação de pacientes.

Clínico: Que diz respeito ao cuidado médico.

Coagulopatia: Doença que afeta a coagulação do sangue.

Cobalto 60: Tipo de material radioativo (emissor de radiação gama).

Coilócito: Alteração da célula epitelial, onde o citoplasma fica restrito à membrana da célula, deixando um espaço aparentemente vazio ou menos denso em volta do núcleo, conhecido como halo perinuclear. É sugestivo da presença de HPV, mas não é específica e, portanto, pode induzir a erro de diagnóstico.

Colectomia: Cirurgia onde parte ou todo o cólon é removida.

Cólica: Dor espasmódica.

Colite ulcerativa: Uma doença inflamatória de etiologia desconhecida envolvendo, primariamente, a mucosa e submucosa do cólon. É mais comum no sexo masculino; manifesta-se clinicamente por dor abdominal, diarréia e sangramento retal.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Colônia: Um grupo ou massa de microorganismos em uma cultura, derivado de uma célula única.

Colonoscopia: O procedimento de examinar o cólon com um colonoscópio (instrumento de fibra ótica flexível).

Colostomia: Abertura artificial para saída de fezes no nível do colo.

Condição hamartomatosa (ou hamartoma): Distúrbio de desenvolvimento caracterizado por uma maior proliferação de células maduras em região anatômica onde este tecido é normalmente encontrado.

Condicionamento: É o regime utilizado para destruir a medula óssea (por ex.: radioterapia ou quimioterapia) *antes* do transplante de medula óssea (TMO).

Condiloma: Lesões verrugosas genitais benignas causadas pelo papilomavírus humano (HPV).

Congênito: Ocorre ou inicia antes do nascimento.

Conjuntivite: Inflamação, irritação, vermelhidão no olho.

Constipação: Demora anormal na passagem das fezes.

Contaminação: Transferência do agente infeccioso para um organismo, objeto ou substância.

Contraceptivo: Método que tem por objetivo impedir a gravidez.

Correlato: A substância, produto, aparelho ou acessório não enquadrado nos conceitos anteriores, cujo uso ou aplicação esteja ligado à defesa e proteção da saúde individual ou coletiva, à higiene pessoal ou de ambiente, ou a fins diagnósticos e analíticos, os cosméticos e perfumes, e, ainda, os produtos dietéticos, óticos, de acústica médica, odontológicos e veterinários.

Córtex renal: Parte externa do rim. A parte central do rim é chamada de medular.

Corticosteróides: Hormônios secretados pela córtex adrenal.

Crioterapia: Tratamento que utiliza o frio para matar as células cancerosas. Existem vários métodos de crioterapia, utilizando-se gelo seco ou nitrogênio líquido.

Cromossoma Filadélfia (Ph): É o cromossomo derivado da translocação de um pedaço do cromossomo 9 para o cromossomo 22. Está associado, e provavelmente é a causa, de várias leucemias; por exemplo, em quase 50% dos casos, a leucemia aguda.

Cromossoma: Estrutura localizada no núcleo das células, composta de uma fita de DNA muito longa, associado a proteína, e que carrega toda a informação genética das características hereditárias de um organismo.

Crônico: Que dura, que evolui por longo tempo.

Cultura: Teste de laboratório que serve para diagnosticar infecção e que tipo de organismo que a causa.

Cumulativo: Soma total ou que acumula, armazenado.

Cura: Desaparecimento estável e completo da doença. No câncer, cura significa a erradicação de todas as células malignas.

Curvas de isodose: Sistema que analisa a distribuição da dose de radiação que atinge o tumor e os tecidos normais.

Cutâneo: Relacionado a pele.

D

Debulking: Ressecções.

Deleção cromossômica: Perda de uma determinada região de um cromossomo, pode ocorrer durante a divisão celular, resultando na perda de informações genéticas.

Dermatologia: Parte da medicina que se ocupa das doenças da pele, das mucosas vizinhas e dos fâneros.

Dermatológico: Relacionado a pele.

Derrame pleural: Coleção de líquido no espaço pleural.

Descontaminação: Processo de tornar qualquer objeto ou região seguros para o contato de pessoas não-protegidas, fazendo inócuos os agentes químicos ou biológicos, suprimindo ou amortecendo os agentes radiológicos.

Desfibrilação: Eliminação do estado de fibrilação através da aplicação assíncrona de um elevado estímulo elétrico.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Desfibrilador: Equipamento utilizado na tentativa de converter uma fibrilação cardíaca em ritmo sinusal, pela aplicação de corrente elétrica através do corpo humano.

Desidratação: Perda exagerada de líquido no organismo.

Desinfecção: Operação que tem por objetivo livrar as mãos, o campo operatório, as paredes de uma sala (de hospital, de cirurgia, cômodo de apartamento), a espessura da roupa, tapetes, papéis de parede, colchões, etc., dos germes que neles se encontram. Recorre-se para sua prática a meios mecânicos (lavagem e esfregação com sabão), a meios físicos (calor seco ou úmido) ou a meios químicos (anti-sépticos).

Desinfecção concorrente: É aquela que se faz imediatamente após a expulsão de matérias infecciosas do corpo do indivíduo infectado, ou logo depois de terem sido com elas contaminados objetos de uso, antes que qualquer pessoa entre em contato com tais objetos.

Desinfecção terminal: É aquela realizada nas roupas, objetos de uso pessoal e no meio ambiente do indivíduo infectado, após haver sido extinta a fonte de infecção, por morte, remoção do doente ou suspensão das medidas de isolamento.

Diafragma: Músculo responsável pela respiração e que separa a cavidade abdominal da torácica.

Diálise: Procedimento indicado aos pacientes que não têm o rim funcionante, onde através de uma máquina ou troca de soro, é realizada a filtração dos produtos não utilizados pelo sangue para permitir o correto funcionamento do organismo.

Diarréia: Evacuações freqüentes e líquidas.

Diastólico: Fase de relaxamento do coração, menor número na verificação da pressão.

Diferenciação: Processo durante o qual uma célula adquire suas próprias características (por exemplo, a transformação de células do sistema hematopoiético, que origina todos os tipos de células sangüíneas, em uma célula sangüínea madura e específica tal como o granulócito). A diferenciação normalmente ocorre em células durante o processo de desenvolvimento celular.

Disartrofonia: Articulação imperfeita da fala devido à distúrbio de controle muscular resultante de lesão no sistema nervoso central (SNC) ou no sistema nervoso periférico (SNP).

Disestesia: Diminuição ou exageração da sensibilidade.

Disfagia: Dificuldade de deglutir.

Disfonia: Qualquer dificuldade ou alteração da fala.

Disfunção: Função alterada.

Dispensação: É o ato profissional farmacêutico de proporcionar um ou mais medicamentos a um paciente, geralmente como resposta a apresentação de uma receita elaborada por um profissional autorizado. Neste ato o farmacêutico informa e orienta o paciente sobre o uso adequado do medicamento. São elementos importantes da orientação, entre outros, a ênfase no cumprimento da dosagem, a influência dos alimentos, a interação com outros medicamentos, o reconhecimento de reações adversas potenciais e as condições de conservação dos produtos.

Dispepsia: Digestão perturbada, má digestão.

Displasia: Distúrbio de desenvolvimento.

Dispnéia: Dificuldade em respirar.

Distensão: Estiramento traumático de um órgão (ligamento).

Diurético: Medicamento que causa aumento da quantidade de urina.

DNA genômico: Molécula de ácido nucléico de fita dupla, composto de quatro bases nitrogenadas. O DNA genômico é encontrado no núcleo das células, sob forma de cromossomas. Todas as nossas características físicas também são guardadas no DNA genômico.

DNA: Ácido desoxirribonucléico, do inglês *deoxyribonucleic acid*, um dos ácidos nucléicos das células que entram na constituição do material genético da grande maioria dos organismos vivos.

Doença de Coats: É um depósito de gordura no olho que dá um reflexo esbranquiçado. Deve ser feito um diagnóstico diferencial com retinoblastoma.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Doença residual metastática: Ver Doença residual mínima.

Doença residual mínima: É a permanência de células tumorais viáveis após o termino do tratamento em quantidades mínimas. Pode ser detectada através de técnicas de biologia molecular utilizando-se marcadores tumorais específicos.

Doenças benignas: Doenças não-cancerosas e que, portanto, não invadem os tecidos adjacentes nem se espalham para outras partes do corpo.

Doppler: Ondas sonoras, um tipo de ecografia que consegue avaliar o fluxo de um líquido, por exemplo, do sangue.

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica.

Drogaria: Estabelecimento de dispensação e comércio de drogas, medicamentos,' insumos farmacêuticos e correlatos, em suas embalagens originais

Drogas mielossupressoras: Drogas que inibem a medula óssea.

Ducto biliar: Canal que leva a bile para o intestino.

Ducto pancreático: Canal que leva o suco pancreático para o intestino.

Ductografia: É a mamografia contrastada. Indicada para quando houver secreção sanguinolenta ou transparente, por um único orifício.

Duplo-cego: Pesquisa em que nem o médico, nem o paciente sabem que tipo de medicamento ou procedimento está sendo usando, serve para avaliar o benefício e os riscos de determinado tratamento ou ação.

E

Ecocardiograma: Ecografia do coração, exame para avaliar o estado e o funcionamento do coração.

Ectasia: Dilatação de um órgão oco ou de um vaso.

Eczema: Lesão cutânea caracterizada por uma placa vermelho vivo, pruriginosa, ligeiramente elevada, na qual aparecem rapidamente grupos de pequenas vesículas transparentes que rapidamente se rompem, deixando exsudar uma serosidade que suja os lençois.

Edema: Acúmulo excessivo de líquido no espaço tecidual, devido ao aumento de transudato de líquido dos capilares.

Efeito adverso: Efeito negativo, efeito colateral.

Efeito placebo: Sintoma ou mudança de condição quando se toma uma substância sem função ou um procedimento que não acarreta mudanças no organismo diretamente (placebo).

Eficácia: Atingir os objetivos, chegar aos resultados esperados.

Eletrocardiograma (ECG): Exame que a valia o funcionamento do coração medindo as ondas elétricas na pele.

Eletroencefalograma: Exame que avalia o funcionamento do cérebro medindo as ondas elétricas na pele.

Elevação dos testes de função hepática: Indicativo de dano ou problema no fígado.

Emergência: Situação em que existe a necessidade imediata de atuação médica, sem tempo para preparo do paciente, em virtude do risco de vida.

Êmese: Ato de vomitar.

Emético: Que causa vômito.

Endocrinologia: Tratamento das doenças das glândulas (por exemplo: diabetes, tireóides etc.).

Endógeno: Fatores internos.

Endométrio: Mucosa que reveste o útero internamente.

Endoscopia: O exame das cavidades internas do organismo através do uso de equipamentos de fibra ótica.

Ensaio clínico: Experimento, pesquisa com a participação dos pacientes.

Ensaio clínico randomizado: Pesquisa com pacientes que são distribuídos em grupos por sorteio.

Enzima: Substância atuante na síntese ou degradação de proteínas.

Enzimaimunoensaio: Metodologia laboratorial para verificar e quantificar a reação entre antígeno e anticorpo através de coloração revelada por enzimas.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Eosinófilos: Tipo de célula de defesa; modula as reações inflamatórias alérgicas.

E.P.A.: *Environmental Protection Agency*.

E.P.C.: Equipamento de Proteção Coletiva.

E.P.I.: Equipamento de Proteção Individual.

Epidemiologia: Estudo da distribuição dos eventos relacionados com a saúde e de seus fatores determinantes, numa comunidade.

Epiderme: Porção do epitélio que reveste os organismos, tanto externa quanto internamente.

Epidermodisplasia verruciforme: Doença de origem genética que predispõe ao aparecimento de múltiplas verrugas e papilas no corpo todo, principalmente na pele, com tendência a se tornar malignas em regiões expostas à luz solar.

Epidermóide: Relativo a epitélio. Câncer epidermóide é um câncer que se origina no epitélio.

Equilíbrio ácido-base: É o equilíbrio químico que existe no corpo humano relativo às suas atividades químicas ácidas e alcalinas.

Equimose: Extravasamento (derramamento) de sangue nos tecidos abaixo da pele, com modificação de sua coloração.

Ergometria: Exame do estado do coração, feito através de provocação de esforço físico, com esteira ou bicicleta.

Eritema: Vermelhidão na pele ocorrendo em placas de tamanhos e formas variadas.

Erradicação: Em oncologia, refere-se à eliminação do câncer de um organismo.

Esofagectomia: Retirada cirúrgica do esôfago.

Espirometria: Exame que avalia a função do pulmão.

Espirômetro: Instrumento que mede a capacidade pulmonar.

Esporicida: Agente físico ou químico eu destrói esporos.

Esporo: É um corpo refratário, em repouso, muito resistente ao calor, a drogas tóxicas; é estágio de repouso do ciclo de vida de certas bactérias. Esporos são mais difíceis de se destruir que as bactérias na forma vegetativa.

Estadiamento: Resumo de informações sobre o câncer, expressando sua extensão anatômica locorregional e à distância. O estadiamento é fundamental para o tratamento e prognóstico da doença. É em geral expresso de forma alfa-numérica, seguindo os sistemas adotados. O sistema mais usado é o TNM, publicado pela UICC.

Esterilização: Destruição ou eliminação total de todos os microorganismos na forma microbiana.

Estomatite: Inflamação da mucosa oral, aftas.

Estratificação: Organização em grupos ou subgrupos para avaliar os resultados.

Estrogênio: Hormônio esteróide produzido pelo ovário, córtex adrenal e placenta. Os estrogênios estimulam as características do sexo secundário e são importantes na regulação do ciclo menstrual.

Estudo controlado: Pesquisa que compara grupos entre si.

Eupnéica: Que respira normalmente.

Eventos adversos: Efeito colateral causado pelo uso de um determinado medicamento.

Ewing, sarcoma de: Tumor maligno da medula óssea (mais freqüente nos ossos longos) que ocorre na faixa etária de 10-15 anos de idade.

Exérese: Remoção cirúrgica.

Exógenos: Fatores externos.

Externo: Fora do corpo.

Extravasamento: Vazamento acidental do agente quimioterápico, introduzido no vaso sangüíneo, em volta do tecido; pode causar grave lesão no tecido, vesicante e ulcerativa.

F

FAB: Abreviatura da classificação franco-americana-britânica (French-American-British classification) das leucemias agudas e das síndromes mielodisplásicas.

Farmácia: Estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais e oficinais, de comércio de drogas, medicamentos, insumos farma-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

cêuticos e correlatos, compreendendo o de dispensação e o de atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica.

Farmacocinética: Estudo de como os medicamentos, remédios e drogas atuam no corpo.

Fase de consolidação: Fase do tratamento que pretende causar remissão, desaparecimento da doença, permanente.

FDA: Órgão do governo dos EUA responsável pela liberação de novas drogas, medicamentos ou alimentos.

Feoderma: De pele parda.

Fibrilação: Batimento cardíaco irregular.

Fibrose: Aumento do tecido conectivo fibroso.

Fisioterapia: Tratamento de doenças ou lesões ortopédicas, neurológicas e outras, através de sessões de exercícios ou aparelhos especiais, com fisioterapeuta (profissional especializado não médico).

Fissura: Qualquer fenda que ocorre em uma parte do órgão, rachadura na pele ou úlcera nas membranas mucosas.

Fístula: Comunicação anormal, entre duas superfícies ou entre órgãos. Uma fístula reto-vaginal, por exemplo, é uma comunicação anormal entre o reto e a vagina.

Flatulência: Distensão do intestino pelo acúmulo de fezes e gazes.

Flebite: Irritação ou inflamação de uma veia.

Fonoaudiologia: Tratamento de problemas da fala, deglutição ou audição, feito através de sessões com fonoaudiólogo (profissional especializado não médico).

Fótons: Emissão eletromagnética não particularizada, que carrega determinada quantidade de energia.

G

Galactorréia: Escoamento de leite fora das condições ordinárias da lactação.

Gânglios linfáticos: Conjunto de tecido que participa na defesa do organismo.

Gânglios: Massa de tecido linfático (que drena a linfa, líquido coletado nos tecidos).

Gastrite atrófica: Diminuição da camada interna do estômago.

Gastroenterologia: Tratamento cirúrgico ou não das doenças do aparelho digestivo (por exemplo: fígado, estômago, vesícula, pâncreas etc.).

Gene homólogo: Gene correspondente.

Gene supressor: Genes que codificam proteínas que atuam na regulação negativa do ciclo celular, impedindo a proliferação descontrolada das células.

Genes: Seqüência funcional do DNA genômico que, de maneira contínua ou interrompida, carrega as informações necessárias para determinar a estrutura primária das proteínas.

Genoma: O conjunto completo de fatores hereditários, como os contidos nos cromossomos.

Gestacional: Refere-se a gravidez.

Ginecologia: Tratamento cirúrgico ou não das doenças da mulher (exemplo: inflamações de ovários, útero e trompas).

Ginecomastia: Hiperplasia glandular mamária no homem.

Glioma: Tumor do tecido nervoso (neuroglia) em qualquer estágio de desenvolvimento. O termo é também usado como abrangente, incluindo todos os tumores primários do cérebro e medula espinhal (astrocitoma, ependimoma, neurocitoma, etc.).

Glucagon: Substância secretada pelo pâncreas — "antagonista da insulina".

Granulócito: Leucócito que contém grânulos intracelulares; pode incluir neutrófilos, basófilos e eosinófilos.

Granuloma: Termo indefinido aplicado a lesões inflamatórias, nodulares em geral pequenas e granulares, firmes e persistentes.

Grays: Unidade de medida em radioterapia. Equivalente a 100 rads. Abreviado: Gy.

Grupo cooperativo: Várias instituições associadas para realizar um estudo científico (pesquisa).

Grupos de risco: Pessoas ou grupos de pessoas, sem necessariamente vínculo familiar ou geográfico, de características biológicas e/ou socioculturais iguais propensas a sofrerem doenças ou situações patológicas semelhantes.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

H

Hemangioma: Tumor benigno formado de vasos sangüíneos. Existem dois tipos principais; o angioma e o linfangioma, este último devido à proliferação de vasos linfáticos. Em geral ocorre em crianças e pode ter componente cutâneo ou interno. O termo é usado para denominar genericamente um grupo extenso de lesões vasculares que devem ser melhor chamados de: tumores vasculares da infância ou angiodisplasias. Anomalia congênita com proliferação de células do endotélio vascular.

Hematócrito: Quantidade de células vermelhas no sangue.

Hematologia: Estudo das doenças do sangue.

Hematoma: Mancha azul-arroxeada, que vai mudando de cor com o passar dos dias até desaparecer que foi produzida por um derramamento de sangue embaixo da pele.

Hematopoiese: Formulação e desenvolvimento de células sangüíneas na medula óssea.

Hematopoiético: Refere-se ao processo de hematopoiese, que é o desenvolvimento de células sangüíneas.

Hemipelvectomia: É a retirada cirúrgica de metade da pélvis.

Hemocromatose: Doença que leva ao acúmulo de ferro no organismo.

Hemodinâmica: Exame do coração, com passagem de cânula através de vaso sangüíneo de um membro (braço ou perna).

Hemoglobina: Proteína das hemácias que carrega oxigênio.

Hemólise: Alteração no sangue, destruição das células vermelhas do sangue.

Hepatoma: Câncer de fígado.

Hereditário: Transmitido de uma geração para as gerações futuras.

Hérnia: Uma saliência de tecido formada no abdome.

Hibridização *in situ*: Técnica de hibridização molecular realizada em cortes de tecidos ou esfregaços celulares fixados em lâminas de vidro, permitindo a identificação de genes específicos, como, por exemplo, de HPV, diretamente sobre a célula ou tecido infectados.

Hibridização: Técnica que permite a identificação de seqüências gênicas através do princípio da complementariedade de nucleotídeos do DNA e RNA. Requer o uso de sondas moleculares, podendo ser seqüências completas de genes conhecidos ou fragmentos de DNA, que rastrearão a presença de tal gene no material biológico em teste. Estas sondas devem ser marcadas de alguma forma, para permitir a visualização do híbrido, podendo ser um produto colorido ou que emite luz (quimioluminescente).

Hidrocele: Coleção de água na bolsa que envolve o testículo (escroto).

Hipercalcemia: Alteração no sangue, elevada quantidade de cálcio no sangue.

Hiperetelorismo: Medida que representa o aumento da distância entre as duas pupilas de um paciente, normalmente presente em síndromes.

Hiperfosfatemia: Alteração no sangue, elevada quantidade de fósforo no sangue

Hipermagnesemia: Alteração no sangue, elevada quantidade de magnésio no sangue.

Hipernatremia: Alteração no sangue, elevada quantidade de sódio no sangue.

Hiperplasia nodular focal: Tumor benigno não sangra e não apresenta transformação maligna, geralmente não necessita de cirurgia, pode ser confundido com adenoma hepatocelular.

Hiperplasia: Aumento do tecido devido ao aumento do número de células.

Hiperpotassemia: Alteração no sangue, elevada quantidade de potássio no sangue.

Hiperscan: Imagem característica observada nas cintilografias ósseas com 99 mTC-MDP de pacientes portadores de metástases ósseas disseminadas e por todo o esqueleto. (Mesmo que *Superscan*).

Hipertensão: Pressão sangüínea alta.

Hipocalemia: Alteração no sangue, baixa quantidade de cálcio no sangue.

Hipofosfatemia: Alteração no sangue, baixa quantidade de fósforo no sangue.

Hipomagnesemia: Alteração no sangue, baixa quantidade de magnésio no sangue.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Hiponatremia: Alteração no sangue, baixa quantidade de sódio no sangue.

Hipopotassemia: Alteração no sangue, baixa quantidade de potássio no sangue.

Hipotensão: Pressão sangüínea baixa.

Hipoxemia: Baixa concentração de oxigênio no sangue.

Histerectomia: Retirada do útero.

Histiocitose: É uma doença de células de Langerhans, que é uma célula específica. Um *boderline* entre câncer e não-câncer. É uma doença de células de defesa (linfócito-histiócito).

Histopatológico: Condição dos tecidos e/ou células que determinam uma doença.

Holter: Máquina (monitor) que registra os batimentos do coração.

Homeopatia: Tratamento através de medicina naturalista/homeopática.

Hormonoterapia: Tratamento com hormônio.

I

Iatrogênico: Causado pelo tratamento.

Idiopático: De causa desconhecida.

Ilhotas pancreáticas: Células do pâncreas que produzem insulina e glucagon.

Imperícia: É a falta de aptidão especial, habilidade, experiência ou de previsão, no exercício de determinada função, profissão, arte ou ofício.

Imprudência: É a forma de culpa que consiste na falta involuntária de observância de medidas de precaução e segurança, de conseqüências previsíveis, que se faziam necessárias no momento para avaliar um mal ou a infração da lei.

Imunidade: Resistência de um hospedeiro contra determinado agente etiológico, associada à presença de anticorpos ou células de ação específica. Atualmente, o termo imunidade compreende também os mecanismos pelos quais o organismo não reconhece como próprios, não só os microorganismos, mas também outros agentes ou substâncias, inativando-as ou rejeitando-as.

Imunoglobulina: Combinação de anticorpos.

Imunologia: Estudo da imunidade ou capacidade de autodefesa do organismo.

Imunossupressão: Diminuição da defesa do organismo.

Imunoterapia: Tratamento que ajuda a melhorar o mecanismo de defesa do organismo, geralmente tratamento para o câncer.

Inapetência: Falta de apetite.

Infectologia: Tratamento de doenças infecciosas.

Informações Genéticas: Informação guardada no DNA, sob a forma de gene, que vai determinar a ordem dos aminoácidos que vão compor uma proteína. É a ordem dos aminoácidos que vai determinar a função de uma proteína.

Infusão: Administração de um líquido que corre gradualmente para dentro do corpo por meio da gravidade.

Infusão contínua: Administração durante um período de tempo.

Injeção: Administração de um medicamento pela força, via uma agulha acoplada a uma seringa.

Insumo farmacêutico: Droga ou matéria-prima aditiva ou complementar de qualquer natureza, destinada a emprego em medicamentos, quando for o caso, e seus recipientes.

Intratecal: Dentro do espaço continente do líquido cefalorraqueano.

Isolamento protetor modificado: Tem como objetivo, impedir que os germes alcancem pacientes imunodeprimidos. Constitui-se dos seguintes pontos: colocar o paciente em quarto privativo, lavar as mãos antes e após cuidar dos mesmos, não servir alimentos crus (saladas, vegetais e frutas), pois podem ser fontes de patógenos Gram-negativos aeróbios e, pela mesma razão, não permitir flores naturais nos quartos.

Isolamento: Segregação de pessoas ou animais infectados, durante o período de transmissibilidade da doença, em lugar e condições que evitem a transmissão do agente infeccioso aos susceptíveis. Os parâmetros que determinarão o tipo de

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

isolamento são: diagnóstico comprovado ou suspeito de uma DIT ou colonização por GMR, mecanismos de transmissão dos agentes e respectivos períodos de transmissibilidade (período de tempo durante o qual o agente pode ser transferido da fonte para o hospedeiro).

ISSO: Abreviação de International Organization for Standarization.

L

Laparatomia: Cirurgia que faz um corte na parede da barriga para examinar os órgãos de dentro do corpo.

Laparoscopia: Método cirúrgico para diagnóstico e/ou tratamento de doenças em órgãos internos, utilizando cânulas que se introduzem por pequenos orifícios feitos pelo cirurgião. Dispensam a necessidade de grandes incisões e encurtam o período de recuperação, após a cirurgia.

Laqueadura tubária: Ligamento das trompas, esterilização na mulher, maneira de impedir que tenha filhos.

Laringectomia: Remoção cirúrgica da laringe. O tipo e a extensão da cirurgia dependem da avaliação e do estadiamento da doença.

Lesão precursora: Lesões que podem preceder ao aparecimento do tumor maligno, mais precisamente do câncer invasivo.

Letargia: Sonolência.

Leucemia: Câncer do tecido formador de sangue. Classifica-se em aguda ou crônica, dependendo da velocidade do seu início e curso clínico, e em mielóide ou linfóide, baseando-se no tipo de células a partir do qual se origina.

Leucócito: Células brancas do sangue. Tipo de célula formado nas porções mielopoiética, linfóide e reticular do sistema reticuloendotelial em diversas partes do corpo, e normalmente presente nesses locais e no sangue circulante (raramente em outros tecidos).

Leucocoria: É o reflexo esbranquiçado do olho.

Leucoderma: Perda localizada da pigmentação melanina da pele, difere do vitiligo em que a causa pode ser mais ou menos aparente.

Leucopenia: Diminuição do número de glóbulos brancos (leucócitos) contidos no sangue.

Leucoplasia: Afecção crônica que afeta as mucosas com epitélio pavimentoso estratificado e que é caracterizada anatomicamente pela transformação córnea da parte superficial do epitélio, e clinicamente opalinas. Ela degenera por vezes em câncer.

Leucorréia: Corrimento mucoso ou mucopurulento esbranquiçado ou amarelo-esverdeado pela vulva, devido geralmente a uma infecção microbiana, parasitária ou micótica.

Libido: Energia que anima o instinto da busca do prazer.

Linfadenopatia: Doença dos gânglios linfáticos.

Linfangiografia: Radiografia dos linfonodos (gânglios) ou dos vasos linfáticos.

Linfangiossarcoma: Tumor maligno análogo ao hemangioendotelioma, que se desenvolve a partir dos vasos linfáticos do braço após uma mastectomia por câncer de mama.

Linfócito: Tipo de célula branca sangüínea com uma função não-fagocitária que é crítica para a defesa do organismo contra invasores. Existem dois tipos de linfócitos: B e T.

Linfoma: Nome genérico para as doenças devidas à proliferação desordenada das células do tecido linfóide. Os linfomas são divididos em várias categorias de acordo com o tipo predominante de células e seu grau de diferenciação.

Linfonodos: Gânglios. A principal fonte de linfócitos para o sangue periférico e, como parte do sistema reticuloendotelial servem como mecanismos de defesa do corpo contra agentes nocivos tais como bactérias e toxinas.

Linfonodos axilares: Gânglios linfáticos da região axilar (embaixo do braço). São importantes na avaliação e estadiamento do câncer de mama.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Linfopenia: Diminuição do número de linfócitos.

Líquido cefalorraqueano: Líquido biológico que envolve o sistema nervoso.

Lúmen: Cavidade do órgão.

M

Malignidade: Câncer, tumor ou outra doença progressiva fatal.

Mamografia: Exame radiológico que permite detectar calcificações microscópicas na glândula mamária.

Marcadores tumorais: Substâncias produzidas principalmente por tumores e liberadas na circulação, cuja dosagem quantitativa, pode dar indícios da situação do tumor. Não faz o diagnóstico de câncer. É um indicativo da progressão do tumor.

Massa Óssea: Quantidade de osso no corpo.

Mastectomia: Retirada do seio.

Mastócito: Célula granular do tecido conjuntivo, contém grânulos grosseiros, basófilos e metacromáticos; acredita-se que contenham heparina e histamina.

Mastologia: Tratamento cirúrgico ou não das doenças das mamas.

Medicamento: Produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado com a finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

Medicamento similar: Aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em caracteristicas relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

Medicina nuclear: Faz exames e tratamentos usando material radioativo.

Meduloblastoma: Tipo de câncer no cérebro.

Melanócito: É a célula responsável pela fabricação do pigmento (melanina).

Melanoderma: Aumento anormal da quantidade de melanina na pele, devido ao aumento de produção de melanina pelos melanócitos normalmente presentes ou ao aumento da quantidade dos melanócitos e produção de manchas hiperpigmentadas.

Melanoma: Tumor maligno da pele, pigmentada devido à proliferação dos melanócitos.

Metabolismo: Processo que transforma as substâncias dentro da célula para nutrição.

Metabólitos: Subprodutos da quimioterapia.

Metáfise: Região anatômica correspondente à porção média dos ossos longos (as extremidades são denominadas epífises).

Metástase: Reprodução do tumor primário em um local distante do foco de origem.

Métodos Dialíticos: Hemodiálise, diálise peritoneal, hemoperfusão; métodos que substituem o rim lesado para filtração e eliminação de substâncias tóxicas e eletrólitos, normalmente realizados pelo rim normal.

Mialgia: Dor no músculo.

Microcalcificações: Presença de partículas de cálcio, visíveis na imagem radiológica. São mais freqüentes na mama e de acordo com suas características e distribuição estão associadas ao câncer.

Micrometástases: Metástases microscópicas, indetectáveis por quaisquer procedimentos diagnósticos, que podem estar presentes mesmo nos estágios iniciais do tumor.

Mielossupresssão: Supressão do desenvolvimento das células brancas sangüíneas, plaquetas e eritrócitos.

Mielotóxicos: Que produzem efeitos sobre a produção das células da medula óssea (redução).

Minimizado: Diminuído, reduzido.

Miopatia: Qualquer doença muscular.

Monitor: Aparelho que acompanha uma ou mais funções do corpo ou pessoa encarregada de acompanhar o projeto de pesquisa.

Monócitos: Forma de leucócito que circula na corrente sangüínea; se diferenciam em macrófagos nos tecidos.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Morbidade: Estado doentio, conseqüência ou complicação decorrente de uma doença.

Mortalidade: Se refere a morte, taxa de morte.

Mucosa (membrana mucosa): Camada que reveste as cavidades do corpo, como o aparelho digestivo, respiratório, reprodutivo e trato urinário, e produz secreção.

Mucosite: Complicação oral de origem inflamatória, decorrente da ação direta da irradiação sobre as células epiteliais da mucosa, impedindo a sua multiplicação e recobrimento normal das estruturas bucais, causando exposição do tecido conjuntivo que suscita infecções oportunísticas bacterianas e fúngicas.

Mutação (mutações): Alterações que podem ocorrer nas moléculas de DNA que determinam a mudança de uma determinada base nitrogenada. Caso esta alteração de base ocorra dentro da seqüência que carrega a informação genética (gene), esta mutação poderá determinar uma mudança de aminoácido na proteína codificada. Esta mudança de aminoácido na proteína poderá determinar alterações funcionais na proteína (maior ou menor atividade metabólica ou mesmo a perda da função).

N

Não-invasivo: Que não corta, não penetra, não fura a pele.

NBR: Abreviação de Norma Brasileira Regulamentada.

Necrose: Morte da célula e/ou tecido.

Nefelometricamente: Usando equipamento laboratorial denominado nefelômetro, cujo princípio é o fracionamento da luz em contato com uma reação química.

Nefrectomia radical: Cirurgia que envolve a retirada de todo o rim.

Nefrologia: Tratamento das doenças dos rins.

Nefrostomia: Colocação de cateter de drenagem transcutâneo orientado ou dirigido pela tomografia ou ultra-som.

Nefrotóxico: Tóxico para a célula renal.

Negligência: É a omissão voluntária de diligência ou cuidado; falta ou demora no prevenir ou obstar um dano.

Neoplasia: Qualquer crescimento anormal no corpo humano. Conforme suas características clínicas e microscópicas, as neoplasias são divididas em dois grupos: neoplasias (tumores) malignas e neoplasias benignas. Somente a neoplasia/tumor maligno é chamado de câncer.

Neoplasma: Qualquer crescimento celular novo ou anormal.

Neuralgia: Dor do nervo, dor de caráter acentuado, pulsátil ou em forma de punhalada, no trajeto ou distribuição de um nervo.

Neuroblastoma: Tumor maligno derivado (que se forma ...) das células neuroblásticas. São mais freqüentes na medula da glândula supra-renal, podendo também ocorrer no mediastino posterior ou em outras regiões onde exista tecido nervoso do sistema simpático.

Neuroimagem: Exames radiológicos do sistema nervoso.

Neurológico: Se refere ao sistema nervoso, aos nervos.

Neuropatia: Qualquer doença não inflamatória dos nervos periféricos.

Neurotóxico: Tóxico para a célula nervosa.

Neutrófilo: Tipo mais numeroso de leucócitos que englobam, matam e digerem as bactérias.

Neutropenia: Queda do número de neutrófilos (um dos tipos de célula de defesa) do sangue abaixo do normal.

Nitrosaminas: Substância derivada do Nitrito (substância química) que é encontrada em alguns tipos de alimentos como defumados e corantes (deixa a carne bem vermelha).

Nociceptoras: Mecanismo ou órgão nervoso periférico para avaliação e transmissão de estímulos dolorosos.

NPO: Nada Por Via Oral, ficar em jejum, inclusive de água.

Núcleo: Parte da célula onde está o DNA genômico, e onde ocorre a síntese do RNA.

Nucleotídeos: Unidades constituintes dos ácidos nucléicos (DNA, RNA) que compõem o material genético de todos os seres. Estas moléculas são formadas por cadeias muito longas de quatro unidades (nucleotídeos de adenina (A), citosina (C), guanina (G)

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

e timidina (T) para o DNA; A-C-G e U (uracila) para o RNA que se repetem em seqüências muito específicas, compondo o material genético de cada organismo.

Nulípara: Mulher que nunca teve filho.

Nutrição parenteral: Alimentação por via venosa (em pacientes em jejum prolongado, com fístulas, etc.).

O

Obstetrícia: Tratamento da gestante, do início ao final da gravidez.

Obstipação intestinal: Quando não há evacuações há mais de três dias.

Oclusão: Obstrução, bloqueio.

Oftalmologia: Tratamento cirúrgico ou não das doenças dos olhos.

Oligonucleotídeo: Seqüências (conjuntos) nucleotídeos, variando entre 10 e 50 resíduos. Normalmente são usados como sondas moleculares em ensaios de hibridização ou como iniciadores de reações de polimerização em cadeia (PCR) para amplificação de DNA.

Oligossintomático: Que não apresenta sintoma de nenhuma doença.

OMS: Organização Mundial da Saúde.

Oncogene: São aqueles genes cujos produtos são capazes de promover a transformação de células eucarióticas normais e induzir a formação de tumores.

Oncogênico: Capaz de causar câncer ou tumores malignos.

Oncologia: Tratamento cirúrgico ou não de tumores.

Ooforectomia: Retirada do ovário.

OPAS: Organização Panamericana da Saúde.

Opiáceos: Substâncias relacionadas com efeito analgésico inicialmente obtido pelo ópio e seus componentes. Atualmente o termo abrange medicações congêneres semi-sintéticas e sintéticas. Opiáceos endógenos são drogas com poderes analgésicos dos opiáceos mas que são produzidos pelo corpo humano (mesmo que opióides).

Optomicroscopia: Microscopia óptica.

Ortopedia: Tratamento cirúrgico ou não dos ossos, músculos, articulações etc.

Osteopetrose: Doença caracterizada pelo excesso de osso.

Osteoplastia: Cirurgia caracterizada pela remoção de tecido ósseo com o objetivo de remodelação da forma.

Osteoporose: Desossificação com redução do tecido ósseo, resultando em aumento nos espaços vertebrais e enfraquecimento estrutural.

Osteorradionecrose: Destruição óssea pela radioterapia.

Osteossarcoma: Tumor maligno caracterizado por células que formam tecido ósseo ou osteóide.

Otologia: Especialidade da medicina que abrange anatomia, fisiologia, patologia, diagnóstico e tratamento do ouvido.

Otoneurologia: Especialidade da otologia que lida com as partes do sistema nervoso relacionadas com o ouvido (ver Otologia).

Otorrinolaringologia: Tratamento cirúrgico ou não das doenças do ouvido, nariz e garganta.

Ototóxico: Tem um efeito deletério nos órgãos da audição e equilíbrio.

Ovários: Glândulas sexuais femininas, responsáveis pela produção de óvulos.

Oximetria de pulso: Mede a salinação de oxigênio por método não invasivo.

P

***Purging* da medula óssea:** Purificação da medula óssea, ou do *stem cell* periférico, através de métodos imunológicos.

Paget, doença de: Patologia óssea caracterizada por reabsorção e aposição óssea anormal, resultando em distorção e enfraquecimento dos ossos afetados, mais comumente vértebra lombar, pélvis, calota craniana, fêmur e ossos da face. Laboratorialmente apresenta elevação dos níveis séricos de fosfatase alcalina.

Paliação: É o objetivo de uma estratégia terapêutica visando o controle da doença com o tempo, reduzindo a gravidade dos sintomas potenciais causados pela doen-

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

ça, melhorando a qualidade de vida e, possivelmente, prolongando o tempo de sobrevida - mas sem curar a doença.

Pancitopenia: Diminuição do número de todos os elementos figurados do sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plaquetas).

Papiloma: Ver Condiloma.

Paracentese: Retirada de líquido ascítico para alívio de insuficiência respiratória restritiva ou para diagnóstico.

Parênquia hepático: Tecido do fígado.

Parenteral: Administrado por injeção, seja pelas vias endovenosa, subcutânea ou intramuscular (que não a via digestiva).

Patogênese: A causa inicial da doença.

Pediatria: Tratamento clínico das doenças das crianças.

Peptídeo: Porções menores de uma proteína, compostas de um número reduzido de aminoácidos, as unidades constituintes das proteínas.

Percutâneo: Pela pele.

Perfil lipídico: Quantidade de gordura, colesterol no sangue.

Perfil sangüíneo: Exames de sangue em série.

Perfuração: Perfurar, atravessar por um ou mais orifícios (buracos).

Perfusão miocárdica: Estudo da distribuição de radiofármacos no músculo cardíaco em repouso e no esforço físico. O mesmo que cintilografia miocárdica.

Periférico: Nas extremidades, não-central.

Períneo: Região que está entre a vulva e o ânus na mulher e entre o escroto e o ânus no homem.

Periósteo: É a membrana que recobre o osso, sendo a única parte do osso sensível à dor.

Peristaltismo: Movimento do aparelho digestivo que impulsiona os alimentos.

Peritôneo: Membrana que reveste externamente os órgãos abdominais e a parede interna da cavidade abdominal.

Placebo: Substância inerte administrada como medicamento por seu efeito sugestivo.

Plano de amostragem: Documento contendo o conjunto de informações referentes aos parâmetros que serão analisados, pontos de coleta de amostra, freqüência, métodos de amostragem e de análise.

Plano de Gerenciamento de Resíduos no Sistema de Incineração: Documento proposto pelo empreendedor do sistema de incineração contendo o conjunto de procedimentos a serem executados visando a destruição térmica dos resíduos.

Plano de Gerenciamento de Resíduos: Documento elaborado pelo gerador dos resíduos contendo o conjunto de procedimentos a serem executados visando a não geração de resíduos, a minimização da geração, a reutilização, a reciclagem, o armazenamento, o transporte, o tratamento e o destino final adequado aos resíduos gerados.

Plaquetas: Elementos sangüíneos, com formato de disco, atraídos aos locais onde há lesão vascular; desempenham um papel integral na coagulação sangüínea.

Plaquetopenia: Diminuição do número de plaquetas do sangue a níveis abaixo dos considerados normais.

Plasmaférese: Processo de purificação plasmática.

Plenitude gástrica: Sensação de estômago cheio.

Ploidia: Avaliação da quantidade de DNA em amostra de células através da citometria de fluxo.

Pneumologia: Tratamento clínico das doenças dos pulmões.

Pneumonite: Caracteriza-se anatomicamente por uma proliferação e uma descamação abundante do epitélio brônquico, com uma infiltração peribrônquica e intersticial de células mononucleares com inclusões citoplasmáticas acidófilas.

PO: Por via oral.

Polidipsia: Sede excessiva.

Polimerização: Processo de obtenção de polímeros, no caso de moléculas de DNA ou RNA seja no processo natural de duplicação do genoma celular, ou através de uma reação que amplia estas moléculas no tubo de ensaio, conhecida como reação de polimeração em cadeia (PCR).

Pólipo: Tumor benigno (semelhante a uma verruga) que se forma na parede interna de um órgão, como o intestino, por exemplo.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Positrons: Partícula gerada pelo decaimento radioativo, que possui a carga positiva e a massa de um elétron. É aniquilada dentro dos tecidos, sendo a sua massa convertida, para energia, gerando duas emissões gama com sentido oposto (180°) e a energia maior que 511 KeVcal.

Poliúria: Secreção de urina em quantidade abundante.

Potencializado: Aumentado.

Potencializador: Que ajuda a fortificar, a aumentar o efeito.

Pré-natal: Antes do nascimento.

Prescrição: Ato de definir o medicamento a ser consumido pelo paciente, com a respectiva dosagem e duração do tratamento. Em geral, esse ato é expresso mediante a elaboração de uma receita médica

Primeiro coito: Refere-se à primeira relação sexual, o que pode acontecer em qualquer idade.

Proctologia: Tratamento cirúrgico ou não das doenças do ânus e do reto (exemplo: hemorróidas).

Profilaxia: Prevenção.

Prognóstico: Previsão do resultado de uma doença.

Prolapso: Queda ou abaixamento de um órgão ou de uma parte de um órgão, em conseqüência do relaxamento de seus meios de fixação.

Propedêutica: É o exame físico, o exame do doente. O instrumental usado para ser feito um diagnóstico.

Proteína: Molécula composta de aminoácidos que são ordenados conforme informação genética mantida no gene, e responsável pelas atividades metabólicas dentro da célula.

Prótese: Membro artificial, parte artificial para substituir parte perdida ou doente.

Protocolectomia: Cirurgia onde o cólon e o reto são removidos.

Protocolo: É a forma como o caso vai ser conduzido. Fórmula para tratar a doença.

Proximal: Perto do centro do corpo, longe das extremidades do corpo.

Prurido: Coceira.

PSA: Antígeno específico do epitélio prostático.

Psicologia: Trata de problemas psíquicos, através de sessões com psicólogo (profissional especializado).

Psiquiatria: Tratamento das doenças mentais e psíquicas.

Pulmonar: Relativo aos pulmões.

Punção venosa: Retirada de sangue com agulha.

Q

Quarentena: Período de tempo, durante o qual os medicamentos são retidos com proibição.

Quimioterapia: Tratamento de uma doença, geralmente câncer, com o uso de substâncias químicas.

Quimioterapia adjuvante: Quimio ou hormonoterapia em pacientes com doença locorregional (não-metastática) após cirurgia ou irradiação do tumor primário.

Quimioterapia neoadjuvante: quimioterapia em pacientes com doença locorregional (não-metastática) antes de ressecção cirúrgica do tumor primário.

R

Rabdomiossarcoma: Tumor maligno derivado (que se forma...) das fibras musculares estriadas.

Radiações Ionizantes: Aquelas que têm energia suficiente para liberar elétrons da estrutura atômica, como, por exemplo; os raios gama, raios X, partículas beta, partículas alfa, etc.

Radiofármaco: Preparações radiativas cujas propriedades físicas, químicas e biológicas fazem com que sejam seguros e benéficos para uso em seres humanos.

Radioisótopo: Isótopo (átomos do mesmo elemento) radioativo obtido artificialmente de um elemento não radioativo.

Radiologia: Exames através de radiografia, que avaliam as diversas regiões do corpo e auxiliam no diagnóstico de doenças.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Radioproteção: Conjunto de medidas que visam proteger o homem e o meio ambiente de possíveis efeitos indevidos causados pela radiação ionizante, de acordo com princípios básicos estabelecidos pela CNEN.

Radioterapia: Método terapêutico para tratamento de diferentes tipos de tumores etc., usando raio-X ou cobalto.

Randomizado: Aleatório, escolhido à esmo.

***Rash*:** Erupção transitória, lembrando, segundo os casos, a da escarlatina, do sarampo, da erisipela ou da púrpura, que se observa, algumas vezes, como reação de intolerância a um medicamento.

Reabilitação Labirintítica (RL): É um método de tratamento da tontura (provenientes de alterações do labirinto) onde são utilizados exercícios físicos como procedimento terapêutico. Não é indicado para todos os pacientes que se queixam de tontura, mas para aqueles que recebem prescrição médica após o diagnóstico atológico. Vários trabalhos na literatura têm demonstrado que a RL é um método bastante efetivo além de ser inócuo, ou seja não causa desconforto ou dor.

Reação alérgica: Alergia, vermelhão, falta de ar.

Recidiva: A volta dos sintomas e sinais da doença após uma aparente recuperação.

Recombinante: Formação de outras combinações.

Recorrência: Recidiva do tumor após a terapia.

Refratário: Não responde ao tratamento.

Regeneração: Ato ou efeito de se regenerar, reconstituir-se.

Regime: Maneira como será administrado os medicamentos.

Remissão: Desaparecimento dos sinais que evidenciavam o câncer ou doença.

Renal: Que se refere aos rins.

Resíduo infectante: Resíduos de serviço de saúde que, por suas características de maior virulência, infectividade e concentração de patógenos, apresentam risco potencial adicional à saúde pública, conforme estabelecido no Anexo Único, grupo A, da Lei Estadual nº 10.099, de 7 de fevereiro de 1994, que dispõe sobre os resíduos provenientes de serviços de saúde e dá outras providências.

Resposta completa: Cura total.

Ressecção: É a remoção, total ou parcial, de um órgão ou parte de um corpo. É uma operação um pouco maior que uma exérese.

Ressonância magnética: Exame altamente específico que utiliza ondas de som.

Retenção hídrica: Retenção de líquidos.

Retinoblastoma: Tumor maligno derivado das células primitivas da retina. São mais freqüentes em crianças na faixa etária de até três anos de idade.

Retroperitoneal: Atrás do peritôneo.

Reumatologia: Tratamento das doenças reumáticas em geral (exemplo: reumatismo).

RNA: Molécula de ácido nucléico, de fita simples, também composto de bases nitrogenadas, que representa a cópia fiel da informação genética contida no gene. A seqüência das bases nitrogenadas do RNA é traduzida, no citoplasma das células, para determinar a seqüência de aminoácidos de uma proteína. No RNA a base T é substituída pela base U.

Rótulo: Identificação impressa ou litografada. Dizeres pintados ou gravados a fogo, pressão, ou decalco, aplicada diretamente sobre recipiente, vasilhames, invólucros, envoltórios ou qualquer outro protetor de embalagem.

S

Sarcoma de Kaposi: Tumor caracterizado por múltiplas lesões da pele e tecidos moles. É freqüentemente associado à AIDS.

Sarcoma: Tumor maligno que se origina nas células primitivas mesenquimais do osso (osteossarcoma), tecido fibroso, músculo, nervo ou cartilagem.

Sedativo: Droga, medicamento, remédio que acalma os nervos.

Seminoma: Câncer de testículo.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Sepsis: Um estado febril e tóxico grave, resultante de uma infecção por microorganismo.

Septicemia: Infecção bacteriana sistêmica.

Serviços de saúde: Estabelecimentos de saúde destinados a prestar assistência à população na promoção da saúde, na recuperação e na reabilitação de doentes, nos âmbitos hospitalar, ambulatorial e domiciliar.

Sigmóide distal: O sigmóide é uma das cinco partes do intestino grosso — situa-se entre o cólon esquerdo e o reto. A parte distal do sigmóide é aquela que está mais próxima do reto.

Síndrome de Cushing: Distúrbio causado pelo aumento do cortisol. Caracteriza-se por alterações como face de lua cheia, retenção de líquidos, redução da tolerância por carboidratos, entre outras.

Síndrome: Condição caracterizada por uma série de sintomas e sinais.

Síndromes paraneoplásicas: Diarréia, trombose venosa profunda, hipercalcemia, hiponatremia, secreção inapropriada de hormônio antidiurético etc.

Sinergia: Ação simultânea de diversos músculos ou órgãos, na realização de uma função.

Sintomático: Com sintomas, sinais, indícios.

Sistema aberto: Sistema de administração de solução parenteral (SP) que permite o contato da solução estéril com o meio ambiente, seja no momento da abertura do frasco, na adição de medicamentos ou na introdução de equipo para administração.

Sistema fechado: Sistema de administração de solução parenteral (SP) que, durante todo o preparo e administração, não permite o contato da solução com o meio ambiente.

Sistema imunológico: Mecanismo complexo através do qual o organismo se defende dos invasores externos.

Sistema nervoso periférico (SNP): É o sistema nervoso situado fora do envoltório ósseo. Exceção é feita para os nervos motores, que embora tenham seus corpos celulares no interior da caixa craniana/canal vertebral, também são considerados como fazendo parte deste sistema.

Sistema nervoso simpático (SNS): Relativo a parte simpática do sistema nervoso autônomo, no sistema nervoso simpático a sinapse intermediária tem como mediadores principais as catecolaminas.

Sistema Único de Saúde (SUS): O conjunto de ações e serviços de saúde, prestados por órgãos e instituições públicas, federais, estaduais e municipais, da administração direta e indireta e das fundações mantidas pelo poder público.

Sistólico: Maior número que aparece quando se verifica a pressão, pertence à fase de contração do coração.

Sobrevida: Expectativa de vida após a doença.

Software: Programa de computador.

Solução parenteral (SP): Solução injetável, estéril e apirogênica, de grande ou pequeno volume, própria para administração por via parenteral.

Solução parenteral de grande volume (SPGV): Solução parenteral acondicionada em recipiente de dose única, com a capacidade de 100 ml ou mais.

Solução parenteral de pequeno volume (SPPV): Solução parenteral acondicionada em recipiente com a capacidade inferior a 100 ml.

Somática: Relativo ao corpo, e as funções vegetativas, em oposição às funções geradoras.

Staff: Grupo de pessoas que é responsável por um departamento, por um serviço.

Subcutâneo: Abaixo da pele.

Substância ativa: Qualquer substância que apresente atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, alivio, tratamento ou prevenção de doenças, ou afete qualquer função do organismo humano.

Substância proscrita: Substância cujo uso está proibido no Brasil.

Suco Gástrico: Líquido secretado pelo estômago que participa do processo de digestão - composto principalmente de ácido clorídrico (HCl).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Supervisão farmacêutica: Constitui a supervisão, no estabelecimento, efetuada pelo farmacêutico responsável técnico ou seu farmacêutico substituto.

Supina: Deitado de costas.

T

Taquicardia: Aceleração do ritmo dos batimentos cardíacos.

Taquifilaxia: É a tolerância rápida que ocorre em curto período de tempo.

Taquipnéia: Movimentos respiratórios acelerados.

Teleangiectasia: Dilatação dos capilares situados superficialmente na derme. Tornam-se visíveis com aspecto tortuoso.

Terapia (terapêutico): Tratamento.

Terapia ocupacional: Tratamento destinado à recuperação das atividades habituais, em casos de doenças neurológicas, ortopédicas etc., com profissional habilitado, não médico (terapeuta ocupacional).

Teratogênico: Capaz de causar fetos com anomalias.

Teratoma: Tumor embrionário composto de tecidos derivados das três camadas germinativas e localizadas em órgãos e regiões onde normalmente não deveriam estar presentes.

Teste de Papanicolau: Citologia vaginal.

Testes ergométricos: Eletrocardiograma de esforço.

Testículos: Glândula sexual masculina, órgão que produz o esperma.

Tirosinemia: Doença metabólica rara.

Tomografia computadorizada: Exame especial das regiões do corpo, feito através de aparelho computadorizado. Radiografia de camadas do corpo.

Tópico: Aplicado na pele, na superfície.

Toracocentese de alívio: Retirada do líquido pleural para diagnóstico ou para alívio de dispnéia.

Toracocentese: Operação que objetiva retirar fluidos da cavidade pleural, esvaziando-a.

Toxocaríase: É uma parasitose que pode infectar o olho dando também, uma imagem que pode ser confundida com retinoblastoma.

Transdérmico: Que atravessa a pele.

Transmissão vertical: Mãe transmite para seu filho antes ou durante o nascimento.

Tratamento adjuvante: Tratamento complementar, auxiliar.

Trauma: Acidente, dano, ferimento.

Trauma cerebral: Dano ao cérebro.

Traumatologia: Tratamento cirúrgico ou não dos traumas ósseos, musculares, articulares etc.

Trismo: Fibrose muscular que acarreta dificuldades para abertura bucal, o que piora a mastigação e a higienização oral, sendo que ainda dificulta e muito a reabilitação protética posterior.

Trofismo: Vitalidade.

Trombócito: Plaqueta sangüínea.

Trombocitopenia: Redução do número absoluto de plaquetas abaixo do normal.

Trombose: Coagulação do sangue que causa obstrução de vaso sangüíneo.

Tubo nasogástrico: Tubo que vai do nariz até o estômago.

Tumor de Wilms: Tumor maligno do rim, caracterizado pelo presença de túbulos renais embrionários em estroma fusiforme nos quais se identificam fibras musculares estriadas (rabdomioblastos). É mais freqüente na infância, até os 7 anos de idade.

Tumor: Tumor = Neoplasia. Ver "Neoplasia".

Tumorigênese: Processo através do qual se originam os tumores ou processo que visa explicar a origem de um determinado tumor.

U

Úlcera péptica: Úlcera (ferida) do estômago causada por excesso de ácido clorídrico.

Ultra-sonografia: Exame dos diversos órgãos, por aparelho de ultra-som.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Ureteroiteostomia cutânea: É uma derivação indicada para pacientes cujo tumor invade a bexiga. É um procedimento no qual o médico implanta os ureteres (tubos que conectam os rins à bexiga) em um pedaço do intestino. Para a saída da urina, é realizada uma abertura na parede do abdome.

Uretrocistografia: Exame de imagem onde após a injeção de contraste é possível visualizar o trajeto dos ureteres e da bexiga.

Urgência: Situação em que existe a necessidade imediata de atuação médica, devido ao risco de vida, porém com tempo para o preparo do paciente.

Urologia: Tratamento cirúrgico ou não das doenças que atacam as vias urinárias.

Urticária: Erupção cutânea pruriginosa constituída de pápulas eritematosas com centro branco e contornos nítidos, idênticos às lesões causadas pelo contato com as urtigas.

Urticariforme: Lesão na pele parecendo urticária.

Uso racional de medicamentos: É o processo que compreende a prescrição apropriada; a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis; a dispensação em condições adequadas; e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade.

V

Vacinas: Medicamentos biológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculados, são capazes de induzir imunidade específica ativa e proteger contra a doença causada pelo agente infeccioso que originou o antígeno.

Varicocele: Veias varicosas (varizes) no escroto.

Varizes: Veias aumentadas.

Vasoespasmo: Estreitamento temporário de um vaso do sangue.

Vasos linfáticos: Vasos que levam a linfa.

Venóclise: Punção venosa.

Vesicante (drogas): Drogas que causam vesículas.

Vetor: O que transmite doença.

Vídeocirurgia: Cirurgia realizada através de orifícios naturais ou incisões pequenas, em que o cirurgião é guiado pela transmissão de imagens da cirurgia em monitor de vídeo.

Vigilância sanitária: Conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo: I) o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; e II) o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde.

Visceral: Relativo à víscera.

Vulvectomia: Ressecção parcial ou total da vulva.

X

Xantocromia: Coloração amarela.

Xantorréia: Corrimento vaginal.

Xerodemia: Pele está simplesmente seca e a descamação pulverulenta.

Xerostomia: Boca seca. É a conseqüência da hipossialia ou do aptialismo.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Capítulo 17

Apêndices

ÍNDICE **Página**

Apêndice 1 — Proposta de Ficha de Tratamento Quimioterápico para Planos de Saúde 343
Apêndice 2 — Manual de Vacinação 345

Apêndice 1 — Proposta de Ficha de Tratamento Quimioterápico para Planos de Saúde

Este apêndice foi criado para implementar a criação de uma proposta de uma ficha de tratamento quimioterápico (FTQ) para que todos os serviços de quimioterapia conveniados aos planos de saúde preencham-no e sirva como orientação para a auditoria dos mesmos.

Deverá ser impresso no computador e caso ocorram mudanças no planejamento do tratamento quimioterápico será emitida uma nova FTQ (Fig. 17.1).

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

FICHA DE TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO (FTQ)

NOME DA ENTIDADE CONVENIADA: _____

NOME DO (A) PACIENTE: _____ SEXO: ☐Masculino ☐ Feminino
C.P.F.: _____ R.G.: _____
IDADE: _____ DATA DE NASCIMENTO: _____/____/_____
PESO: _____ (Kilos) ALTURA: _____ SUPERFÍCIE CORPORAL: _____
ENDEREÇO: _____ BAIRRO: _____
MUNICÍPIO: _____ UF: _____ CEP: _____

MÉDICO(A) SOLICITANTE: _____ C.P.F. DO(A) MÉDICO(A): _____
R.G. DO(A) MÉDICO(A): _____ C.R.M. DO(A) MÉDICO(A): _____

LOCALIZAÇÃO DO TUMOR: _____ CID: _____
LINFONODOS REGIONAIS INVADIDOS:
☐SIM. Se SIM, QUANTOS: _____
☐NÃO
☐DESCONHECIDOS OU NÃO AVALIÁVEIS: _____

LOCALIZAÇÃO DE METÁSTASE (S): _____
ESTÁDIO (UICC): _____ ESTADIO (Outro sistema): _____
GRAU HISTOPATOLÓGICO: _____
DIAGNÓSTICO CITO-HISTOPATOLÓGICO: _____ DATA: _____/_____/_____
TRATAMENTO (S) ANTERIOR (ES):
☐SIM. Se SIM, Qual (is): _____
DATA DO ÚLTIMO TRATAMENTO: _____/_____/_____
☐NÃO.

TRATAMENTO (PROTOCOLO) PROPOSTO: _____
_____
_____
_____
CICLOS PROPOSTOS: _____
REFERÊNCIA: _____
DIA (S) DE TRATAMENTO: _____

FINALIDADE DO TRATAMENTO: ☐CURATIVA ☐NEO-ADJUVANTE ☐PRÉVIA
☐ADJUVANTE ☐PALIATIVA ☐DE CONTROLE
VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ☐EV ☐VO ☐IM ☐IT ☐SC ☐IVES (intravesical)
☐OUTRA: _____

USO DE BOMBA DE INFUSÃO: ☐SIM ☐NÃO.
ANTIEMÉTICO: ☐ Qual: _____ (especificar quantas miligramas)
FATOR ESTIMULANTE DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS:
☐SIM, Se SIM, QUAL: _____
☐NÃO.
EQUIPO FOTOSSENSÍVEL: ☐SIM ☐NÃO.
OBSERVAÇÕES GERAIS: _____
_____
_____

DATA: _____/_____/_____

_____ _____
Assinatura do(a) Paciente Assinatura e carimbo do(a) médico(a)

Fig. 17.1 — *Ficha de tratamento quimioterápico (FTQ)*

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Apêndice 2 — Manual de Vacinação

Antes de tomar qualquer tipo de vacina o paciente deve, antes de mais nada, comunicar ao Médico porque só ele poderá orientar melhor.

Existem vacinas que são liberadas, outras estão sob consulta e algumas são proibidas.

Vacinas liberadas[1]:

- Tríplice DPT (difteria, tosse comprida e tétano) ou DPaT.
- Hepatite A.
- Hepatite B.
- Influenza (gripe).

Vacinas sob consulta[1]:

- Pneumococo (pneumonia e meningite).
- *Haemophilus influenzae* b ou Hib (pneumonia e meningite).
- Meningococo (meningite).
- Febre tifóide.
- Raiva.

Vacinas proibidas[1]:

- Poliomielite (paralisia infantil).
- BCG (tuberculose).
- MMR (sarampo, caxumba e rubéola).
- Varicela (catapora).
- Febre amarela.

Na Tabela 17.2 consta uma lista de vacinas com suas particularidades[1].

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Tabela 15.47
Lista de Vacinas com Suas Particularidades

Vacina	*Particularidades*
Tríplice DPT ou DpaT	Em quimioterapia: mais ou menos duas semanas antes ou depois. Se tomar durante a quimioterapia deve receber um reforço da vacina um ano depois do fim do tratamento.
Hepatite A	Pode tomar a vacina.
Hepatite B	Em quimioterapia: três doses de 40 mg/ml. Se não tiver tomando quimioterapia: três doses de 20 mg/ml.
Influenza	Pode tomar a vacina.
Pneumococo	Pode tomar a vacina, sob orientação do médico. No caso de pacientes com doença de Hodgkin, devem ser vacinados no mínimo duas semanas antes da quimioterapia, ou três meses depois do fim do tratamento.
***Haemophilus influenzae b* (Hib)**	Pode tomar a vacina, sob orientação do médico. No caso de pacientes com doença de Hodgkin, devem ser vacinados no mínimo duas semanas antes da quimioterapia, ou três meses depois do fim do tratamento.
Meningococo	No caso de pacientes com doença de Hodgkin, devem ser vacinados no mínimo duas semanas antes da quimioterapia. Devem receber reforço entre três e cinco anos após o fim do tratamento.
Febre Tifóide	Pode tomar a vacina, sob orientação do médico e somente por injeção. NÃO deve tomar a vacina oral.
Raiva	Somente o médico poderá decidir se a vacina deve ser aplicada. Recomenda-se o uso da vacina cultivada em células humanas.
Poliomielite	Só poderá tomar a vacina três meses depois do fim do tratamento e sob orientação médica. Somente a Salk (IM). Irmãos e colegas de convívio que tomar a Sabin (via oral) deverá ficar afastado do paciente por 30 dias, mas se tomar a Salk (IM) não precisará ficar afastado.
BCG	Só poderá tomar a vacina três meses depois do fim do tratamento e sob orientação médica. Convívio normal com outras pessoas que tomaram a BCG.
MMR **(Sarampo, Rubéola e Caxumba)**	Só poderá tomar a vacina três meses depois do fim do tratamento e sob orientação médica. Convívio normal com outras pessoas que tomaram a BCG.
Varicela	Só poderá tomar a vacina dois anos depois do fim do tratamento e sob orientação médica. Se tiver contato com alguém com catapora deve-se avisar ao médico que aplicará medicação para evitar que contraia a doença. Se irmãos e amigos tomarem a vacina devem ficar afastados por quatro semanas.
Febre Amarela	Só poderá tomar a vacina entre três meses e um ano depois do fim do tratamento e sob orientação médica. Convívio normal com outras pessoas que tomaram a vacina da febre amarela. Como é feita de vírus vivo, a vacina pode causar efeitos colaterais graves como a encefalite em crianças e jovens em tratamento do câncer.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

BIBLIOGRAFIA

1. Silva AMC, Kurashima AY, Bianchi A, de Camargo B, Mangini C. Manual de Vacinação Para Crianças e Adolescentes em Tratamento do Câncer. São Paulo: Hospital do Câncer. 2002.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Índice Remissivo

A

Acetato
  de buserelina, 162
  de leuprolida, 221
  de medroxiprogesterona micronizado, 225
  de megestrol, 226
  de triptorelina, 272
Ácido
  úrico, 9
  zoledrônico, 152
Adenocarcinoma de próstata, 33
Agentes
  alquilantes, 105
  carcinogênicos, 2
    carcinogênese
      por radiações, 3
      virótica, 3
    carcinógenos
      diretos, 3
      indiretos, 3
      químicos, 2
Alcalóides da vinca, 106
Alfafetoproteína, 66
Alimta, 278
Alizaprida, 108
Alopecia, 139
Alopurinol, 153
Alterações
  do apetite, 121
  metabólicas, 132
  nas unhas, 141
Amifostina, 107, 154
Amilase, 62
Aminoglicosídeos, 108
Aminoglutetimida, 155
Analgésicos, 107
Análogos
  da pirimidina, 106
  do ácido fólico, 106
Anastrozol, 156
Anemia, 115
  hemolítica, 144
Angioedema, 144
Anorexia, 121, 135
Ansiedade, 144
Antagonista dos androgênios, 107
Antibióticos, 106
Antieméticos, 108
Antiestrogênios, 106
Antígeno(s)
  carcinoembrionário, 67
  do carcinoma de células escamosas, 67
  mucinóide associado ao carcinoma, 68
  oncofetais, 63
  polipeptídico tecidual, 71
  prostático específico, 64
Anti-histamínicos, 109
Antimetabólicos, 105
Antineoplásicos
  classes de, 105-109
    adjuvantes de tratamento, 107
    agentes
      alquilantes, 105
      diversos, 107
    antibióticos, 106
    antimetabólicos, 105
    citoquinas, 107
    enzimas, 106
    hormônios e antagonistas, 106
    produtos naturais, 106
  emetogênicos, 117
  toxicidade dos, 111-148
    alterações metabólicas, 132
      mais comuns, 132
    cardiotoxicidade, 122
      aguda, 122
      crônica, 122
    dermatológica, 135
      alopecia, 139
      alterações nas unhas, 141
      fotossensibilidade, 140
      hiperpigmentação, 141
      medidas preventivas de extravasamento de antineoplásicos, 136
      orientações gerais, 140

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

rash cutâneo e dermatite, 141
recidiva de reação cutânea pós-radioterapia, 142
disfunção reprodutiva, 127
gastrointestinal, 116
alterações do apetite, 121
constipação, 121
diarréia, 121
mucosite ou estomatite, 116
náuseas e vômitos, 116
orientações gerais, 118
hematológica, 111
anemia, 115
leucopenia, 114
plaquetopenia ou trombocitopenia, 114
hepatotoxicidade, 124
sinais e sintomas, 124
hipercalcemia, 134
hipomagnesemia, 132
hiponatremia, 134
lise tumoral, 135
neurotoxicidade, 127
pulmonar, 125
alterações laboratoriais, 126
sinais e sintomas, 125
reações alérgicas e anafiláticas, 143
segunda malignidade, 129
vesical e renal, 130
antineoplásicos com maior potencial nefrotóxico, 131
cistite hemorrágica, 131
hiperuricemia, 131
orientações gerais, 132
sinais e sintomas, 130
tratamento da toxicidade renal, 131
Antiosteolíticos, 107
Antraciclinas antibióticas, 106
Aranesp, 278
Asparaginase, 93, 128, 157
Aspergillus flavus, 3
Assistente social, 85
Ataxia, 129
Auto-exame
da boca, 14
da mama, 15
Auxiliar(es)
de serviços gerais, 85
e técnicos de enfermagem, 83
Azacitidina, 106

B

B2-microglobulina, 70
Bacilo Calmette e Guérin, 158
Bexiga, câncer de, 31
tratamento, 32
Bicalutamida, 159
Biópsia pulmonar, 126
Biossegurança na central de quimioterapia, 91-99
biossegurança na administração de drogas antineoplásicas, 94
equipamentos de proteção individual, 95
jaleco, 95
luvas cirúrgicas de látex, 95
máscara, 95
propé, 95
touca, 95
excreção de drogas antineoplásicas, 93
procedimentos em caso de contaminação, 95
do ambiente, 96
pessoal, 95
resíduos sólidos, 96
risco de exposição, 94
durante a administração, 94
durante o descarte, 95
durante o preparo, 94
Bioterapia, 8
Bleomicina, 93, 141
sulfato de, 160
Boca, câncer de, 13
auto-exame da boca, 14
Braquiterapia, 7
Bromoprida, 108, 161
Buserelina, acetato de, 162
Bussulfano, 163

C

CA 125, 68
CA 15-3, 68
CA 19-9, 69
CA 27-29, 70
CA 50, 69
CA 72-4 ou TAG-72, 69
Cabeça e pescoço, câncer de, 14
Cabina de segurança biológica, 91
Calcitonina, 71
Campath, 279
Câncer, tipos de, 13-47
bexiga, 31
tratamento, 32
boca, 13
auto-exame da boca, 14
cabeça e pescoço, 14
colo de útero, 28
colorretal, 22
esôfago, 23
estômago, 24
fatores de risco, 36
fígado, 25
colangiocarcinoma, 26
hepatocarcinoma, 25
metástases hepáticas, 26
germinativo de testículo, 36
mama, 15
ovário, 29
tratamento, 30

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

pâncreas e vias biliares, 27
pele, 15
fatores de risco, 16
formas clínicas do melanoma cutâneo, 18
melanoma disseminativo superficial, 18
melanoma lentiginoso acral, 18
melanoma lentigo maligno, 18
melanoma nodular, 18
níveis de Clark, 18
pesquisa de linfonodo sentinela, 19
tipos de, 16
carcinoma basocelular, 16
carcinoma espinocelular, 17
melanoma maligno, 17
tratamento e indicações, 20
pênis, 32
próstata, 33
pulmão, 21
classificação, 21
rim, 34
tumor de Wilms ou nefroblastoma, 35
vulva, 31
Capecitabina, 164
Carboplatina, 165
Carcinogênese, 1
estágio de iniciação, 1
estágio de progressão, 2
estágio de promoção, 2
Carcinoma
basocelular, 16
espinocelular, 17
pulmonar, 21
Cardiotoxicidade, 122
aguda, 122
crônica, 122
Carmustina, 93, 105, 166
Catepsina-D, 72
Cefalosporinas de segunda geração, 108
Células malignas, 2
Central de preparo de antineoplásicos, 87-89
Central de preparo de antineoplásicos, rotina na antecâmara, 87
Central de preparo de antineoplásicos, rotina na câmara de preparo de antineoplásicos, 87
Central de preparo de antineoplásicos, rotina na sala de higienização/paramentação, 87
Central de quimioterapia
atuação da equipe multidisciplinar na, 81-86
assistente social, 85
auxiliar(es)
de serviços gerais, 85
e técnicos de enfermagem, 83
cirurgião oncológico, 82
enfermeiro, 82
farmacêutico, 84
fisioterapeuta, 85
hematologista, 82
médico oncologista, 81
nutricionsita, 85
psicólogo, 85
recepcionista/escriturário, 81
técnica de informática, 81
técnico em farmácia, 85
biossegurança na, 91-99
biossegurança na administração de drogas antineoplásicas, 94
equipamentos de proteção individual, 95
jaleco, 95
luvas cirúrgicas de látex, 95
máscara, 95
propé, 95
touca, 95
excreção de drogas antineoplásicas, 93
procedimentos em caso de contaminação, 95
do ambiente, 96
pessoal, 95
resíduos sólidos, 96
risco de exposição, 94
durante a administração, 94
durante o descarte, 95
durante o preparo, 94
função da farmácia no controle de infecções na, 101-103
implantação de uma, estrutura física, 73-80
área de estoque, 76
central de preparo de antineoplásicos, 76
características operacionais, 76
sala de higienização/paramentação, 76
consultório médico, 73
copa, 75
depósito para material sujo, 74
farmácia, 75
manutenção da central de preparo de antineoplásicos, 78
posto de enfermagem, 74
recepção e sala de espera, 73
sala
de administração de antineoplásicos, 74
de emergência, 75
de lavagem, preparo e esterilização de material, 75
sanitários, 75
medicamentos utilizados na, 149-286
C-erb B-2 ou HEP2/NEU, 70
Ciclo celular, 4
Ciclofosfamida, 168
Ciproterona, 170
Cirrose, 67
Cirurgião oncológico, 82
Cisplatina, 6, 93, 171
Cistite hemorrágica, 131
Citarabina, 93, 128
cloridrato de, 173
Citocinas, 128
Citomegalovírus, 3
Citoquinas, 107
Cladribina, 174
Clodronato dissódico, 175
Clorambucil, 93, 176

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Cloridrato
de citarabina, 173
de clorpromazina, 119
de daunorrubicina, 180
de dexrazoxano, 183
de doxorrubicina, 188
de granisetrona, 208
de idarubicina, 208
de irinotecano, 216
de metoclopramida, 230
de mitoxantrona, 236
de ondansetrona, 240
de oxicodona, 243
de procarbazina, 249
de prometazina, 119, 250
de ranitidina, 254
de topotecano, 266
de troposetron, 273
Código de ética farmacêutica, 299-304
Colangiocarcinoma, 26
Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada, 27
Colite ulcerativa, 26
Colo de útero, câncer de, 28
Confusão, 129
Constipação, 121
Consultório médico, 73
Copa, 75
Coriocarcinoma, 66
Corticosteróides, 106
Creatinina, 9
Creatinoquinase BB, 62
Cromogranina-A, 71
Curetagem, 20
CYFRA 21-1, 71

D

Dacarbazina, 93, 105, 140, 177
Dactinomicina, 93
D, 6, 179
Daunorrubicina, 93
cloridrato de, 180
Depósito para material sujo, 74
Depressão, 129
Derivado(s)
de camptotecina, 106
etilamina, 105
imidazotetrazina, 105
Dexametasona, 120
fosfato dissódico de, 182
Dexrazoxano, cloridrato de, 183
Diarréia, 121
Diazepam, 120
Difenidramina, 120, 184
Dimenidrinato, 185
Dipeptiven, 279
Disfunção reprodutiva, 127
Dismetria, 129
Distrofia vulvar crônica, 31
Disúria, 130
Ditartarato de vinorelbina, 277
Docetaxel, 185
Doença
de Hodgkin, 46
de Paget, 64
inflamatória intestinal, 69
Dolasetron, mesilato de, 187
Dor
lombar, 28
óssea, 33
severa, 144
Doxorrubicina, cloridrato de, 188
Drogas antineoplásicas
biossegurança na administração de, 94
excreção de, 93
mecanismos de ação das, 5
Droperidol, 120
DUPAN-2, 70

E

Enfermeiro, 82
Enolase neurônio específico, 63
Enzimas, 106
e isoenzimas, 62
Epidemiologia do câncer, 49-59
Epirrubicina, 106, 190
Epstein-Barr, vírus de, 3
Equipamentos de proteção individual, 95
jaleco, 95
luvas cirúrgicas de látex, 95
máscara, 95
propé, 95
touca, 95
Equipe multidisciplinar na central de quimioterapia, atuação da, 81-86
assistente social, 85
auxiliar(es)
de serviços gerais, 85
e técnicos de enfermagem, 83
cirurgião oncológico, 82
enfermeiro, 82
farmacêutico, 84
fisioterapeuta, 85
hematologista, 82
médico oncologista, 81
nutricionista, 85
psicólogo, 85
recepcionista/escriturário, 81
técnica de informática, 81
técnico em farmácia, 85
Erbitux, 279
Eritroplasia, 14
Eritropoetina humana recombinante, 192
Esôfago, câncer de, 23
Estômago, câncer de, 24

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Estramustina, 193
Estreptograminas, 108
Estreptozocina, 93, 105, 194
Estrogênios, 106
Esvaziamento cervical, 14
Etoposida, 93, 140, 195
Ewing, tumor de, 7
Exames laboratoriais, valores de referência de, 311-319
Exemestano, 196

F

Fadiga, 126
Farmacêutico, 84
Farmácia, 75
Fator(es)
  de crescimento epidérmico, 29
  estimuladores de colônia, 107
Fentanil, 107
Fígado, câncer de, 25
  colangiocarcinoma, 26
  hepatocarcinoma, 25
  metástases hepáticas, 26
Filgrastina, 107
Fisioterapeuta, 85
Fitomenadiona, 109
Fligrastima, 197
Floxuridina, 198
Fludarabina, fosfato de, 199
Fluorodeoxiuridina, 6
Fluorouracil, 93, 106, 200
Fluorquinolona, 108
Flutamida, 201
Formestano, 202
Fosfatase
  ácida prostática, 62
  alcalina, 64
Fosfato
  de fludarabina, 199
  dissódico de dexametasona, 182
Fosfestrol, 106
  tetrassódico, 203
Fotemustina, 204
Fotossensibilidade, 140
Fulvestranto, 204

G

Gatifloxacina, 108
Gemcitabina, 205
Genes supressores tumorais, 1
Glicopeptídeos, 108
Glicoproteínas do grupo das mucinas, 63
Glioblastoma multiforme, 47
Gonadotrofina coriônica humana, 66
Granisetrona, 119
  cloridrato de, 208

H

Halosterina, 106
Hematologista, 82
Hematúria, 130
Hemograma completo, valores gerais do, 112
Heparina sódica, 109
Hepatite B, vírus da, 3
Hepatocarcinoma, 25
Hepatotoxicidade, 124
Hidroxiuréia, 208
Hipercalcemia, 134
Hiperparatireoidismo, 134
Hiperpigmentação, 141
Hiperuricemia, 131
Hipoalbuminemia, 125
Hipomagnesemia, 132
Hiponatremia, 134
Hodgkin, doença de, 46
Hormônios, 62

I

Idarrubicina, 4, 140
  cloridrato de, 209
Ifosfamida, 93, 128, 211
Imatimib, mesilato de, 213
Implantação de uma central de quimioterapia, 73-80
  estrutura física, 73
    área de estoque, 76
    central de preparo de antineoplásicos, 76
      características operacionais, 76
      sala de higienização/paramentação, 76
    consultório médico, 73
    copa, 75
    depósito para material sujo, 74
    farmácia, 75
    manutenção da central de preparo de antineoplásicos, 78
    posto de enfermagem, 74
    recepção e sala de espera, 73
    sala
      de administração de antineoplásicos, 74
      de emergência, 75
      de lavagem, preparo e esterilização de material, 75
    sanitários, 75
Implante de carmustina, 168
Imunoglobulinas, 70
Infecções na central de quimioterapia, função da farmácia no controle de, 101-103
Inibidores
  da aromatase, 106

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

da mitose, 106
Interferon(s), 107
alfa-2a e alfa-2b, 213
Interleucina-2 recombinante, 215
Interleucinas, 107
Iressa, 279
Irinotecano, cloridrato de, 216
Isotretinoína, 218

K

Kaposi, sarcoma de, 3
Ketolídeos, 108

L

Lábios, câncer nos, 14
Lactato desidrogenase, 64
Leiomiossarcoma uterino, 43
Lenograstim, 218
Letargia, 135
Letrozol, 106, 219
Leucemia
linfoblástica, 62
linfocítica crônica, 46
mielóide crônica, 46
Leucopenia, 114
Leucoplasia, 14
Leucovorina, 106, 220
Leuprolida, acetato de, 221
Levofloxacina, 222
Linfadenomegalia cervical, 14
Links importantes sobre oncologia, 305-309
internacional, 307
nacional, 305
Lise tumoral, 135
Lomustina, 105, 223
Lynch, síndrome de, 23

M

Macrolídeos, 108
Mama, câncer de, 15
Marcadores tumorais, 61-72
alfafetoproteína, 66
antígeno
carcinoembrionário, 67
do carcinoma de células escamosas, 67
mucinóide associado ao carcinoma, 68
polipeptídico tecidual, 71
prostático específico, 64
B2-microglobulina, 70
CA 125, 68
CA 15-3, 68
CA 19-9, 69
CA 27-29, 70
CA 50, 69
CA 72-4 ou TAG-72, 69
calcitonina, 71
C-erb B-2 ou HEP2/NEU, 70
classificação dos, 62
antígenos oncofetais, 63
enzimas e isoenzimas, 62
glicoproteínas do grupo das mucinas, 63
hormônios, 62
moléculas do sistema imunológico, 63
cromogranina-A, 71
CYFRA 21-1, 71
DUPAN-2, 70
enolase neurônio específico, 63
finalidades, 62
fosfatase
ácida prostática, 63
alcalina, 64
gonadotrofina coriônica humana, 66
histórico, 61
imunoglobulinas, 70
lactato desidrogenase, 64
marcador sob investigação, 72
catepsina-D, 72
recomendações para a solicitação de exames de, 61
TDT, 71
Materiais e bombas de infusão, justificativa do uso de, 294
Mecanismos de ação das drogas antineoplásicas, 5
Mecloretamina, 6, 224
Medicamentos utilizados na central de quimioterapia, 149-286
ácido zoledrônico, 152
alimta, 278
alopurinol, 153
amifostina, 154
aminoglutetimida, 155
anastrozol, 156
aranesp, 278
asparaginase, 157
bacilo Calmette e Guérin, 158
bicalutamida, 159
bleomicina, sulfato de, 160
bromoprida, 161
buserelina, acetato de, 162
bussulfano, 163
campath, 279
capecitabina, 164
carboplatina, 165
carmustina, 166
ciclofosfamida, 168
ciproterona, 170
cisplatina, 171
citarabina, cloridrato de, 173
cladribina, 174
clodronato dissódico, 175
clorambucil, 176
dacarbazina, 177

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

dactinomicina D, 179
daunorrubicina, cloridrato de, 180
dexametasona, fosfato dissódico de, 182
dexrazoxano, cloridrato de, 183
difenidramina, 184
dimenidrinato, 185
dipeptiven, 279
docetaxel, 185
dolasetron, mesilato de, 187
doxorrubicina, cloridrato de, 188
epirrubicina, 190
erbitux, 279
eritropoetina humana recombinante, 192
estramustina, 193
estreptozocina, 194
etoposida, 195
exemestano, 196
fligrastima, 197
floxuridina, 198
fludarabina, fosfato de, 199
fluorouracil, 200
flutamida, 201
formestano, 202
fosfestrol tetrassódico, 203
fotemustina, 204
fulvestranto, 204
gemcitabina, 205
granisetrona, cloridrato de, 208
hidroxiuréia, 208
idarrubicina, cloridrato de, 209
ifosfamida, 211
imatimib, mesilato de, 213
interferon alfa-2a e alfa-2b, 213
interleucina-2 recombinante, 215
iressa, 279
irinotecano, cloridrato de, 216
isotretinoína, 218
lenograstim, 218
letrozol, 219
leucovorina, 220
leuprolida, acetato de, 221
levofloxacina, 222
lomustina, 223
mecloretamina, 224
medroxiprogesterona micronizado, acetato de, 225
megestrol, acetato de, 226
melfalano, 227
mercaptopurina, 228
mesna, 229
metoclopramida, cloridrato de, 230
metrotexato, 231
miltefosina, 233
mitomicina-C, 234
mitotano, 235
mitoxantrona, cloridrato de, 236
molgramostina, 238
mylotarg, 279
neulasta, 279
nilutamida, 239
octreotida, 239
ondansetrona, cloridrato de, 240
oprelvecina, 242
oxaliplatina, 242
oxicodona, cloridrato de, 243
paclitaxel, 244
palonosetron, 280
pamidronato dissódico, 246
panorex, 280
pentostatina, 247
prednisona, 248
procarbazina, cloridrato de, 249
prometazina, cloridrato de, 250
quinupristina+dalfopristina, 251
raltitrexato, 253
ranitidina, cloridrato de, 254
rasburicase, 281
rituximab, 255
talidomida, 256
tamoxifeno, 257
tarceva, 281
tegafur, 258
teicoplanina, 259
telitromicina, 260
temozolomida, 261
teniposida, 263
thioxanthone, 281
thymitaq, 281
tioguanina, 264
tiotepa, 265
topotecano, cloridrato de, 266
toremifeno, 267
trastuzumab, 268
tretinoína, 270
trimetrexato, 271
triptorelina, acetato de, 272
tropisetron, cloridrato de, 273
uracila, 258
valcade, 281
vincristina, sulfato de, 275
vinorelbina, ditartarato de, 277
zarnestra, 282
zevalin, 282
Médico oncologista, 81
Medroxiprogesterona micronizado, acetato de, 225
Megestrol, acetato de, 226
Melanina substituída, 107
Melanoma
  disseminativo superficial, 18
  lentiginoso acral, 18
  lentigo maligno, 18
  maligno, 17
  nodular, 18
Melfalano, 6, 93, 227
Mercaptopurina, 228
Mesilato
  de dolasetron, 187
  de imatimib, 213
Mesna, 229
Mesotelioma, 45
Metadona, 107

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Metástase(s), 6
  hepáticas, 26
Metoclopramida, cloridrato de, 230
Metrotexato, 231
Mieloma múltiplo, 134
Mielossupressão, graus de, 114
Miltefosina, 233
Mitomicina-C, 125, 234
Mitotano, 235
Mitoxantrona, 140
  cloridrato de, 236
Modalidades de tratamento do câncer, 7
  bioterapia, 8
  cirúrgico, 8
  quimioterapia, 8
  radioterapia, 7
Moléculas do sistema imunológico, 63
Molgramostina, 238
Mostarda nitrogenada, 105
Mucosite ou estomatite, 116
Mylotarg, 279

N

Nadroparina cálcica, 109
Náuseas, 116
Nefrectomia radical, 35
Nefroblastoma, 35
Neulasta, 279
Neurotoxicidade, 127
Neutropenia e trombocitopenia, intensidade da,
  de alguns antineoplásicos, 115
Nilutamida, 239
Nitrosuréias, 105
Níveis de Clark, 18
Nutricionsita, 85

O

Octreotida, 239
Oligúria, 135
Oncologia, conceitos gerais de, 1-12
  agentes carcinogênicos, 2
    carcinogênese
      por radiações, 3
      virótica, 3
    carcinógenos
      diretos, 3
      indiretos, 3
      químicos, 2
  benefícios concedidos a portadores de
    neoplasia, 7
  carcinogênese, 1
    estágio de iniciação, 1
    estágio de progressão, 2
    estágio de promoção, 2
  causas do câncer, 9
    fatores de risco de natureza ambiental, 10
    hereditariedade, 10
  ciclo celular, 4
  condições gerais do paciente, 9
  diagnóstico, 6
  ensaios clínicos, 9
  graduação e estadiamento de uma neoplasia, 6
  mecanismos de ação das drogas antineoplásicas, 5
  metástase, 6
  modalidades de tratamento do câncer, 7
    bioterapia, 8
    cirúrgico, 8
    quimioterapia, 8
    radioterapia, 7
  prevenção do câncer, 11
  resistência aos antineoplásicos, 5
Ondansetrona, 109
  cloridrato de, 240
Opistorchis sinensis, 4
Oprelvecina, 107, 242
Ortopnéia, 126
Osteossarcoma, 46
Ovário, câncer de, 29
  tratamento, 30
Oxaliplatina, 242
Oxicodona, 107
  cloridrato de, 243

P

Paclitaxel, 140, 244
Paget, doença de, 64
Palonosetron, 280
Pamidronato dissódico, 246
Pâncreas e vias biliares, câncer de, 27
Panorex, 280
Papilomavírus humano, 3
Parestesia, 138
Pele, câncer de, 15
  fatores de risco, 16
  formas clínicas do melanoma cutâneo, 18
    melanoma
      disseminativo superficial, 18
      lentiginoso acral, 18
      lentigo maligno, 18
      nodular, 18
  níveis de Clark, 18
    pesquisa de linfonodo sentinela, 19
  tipos de, 16
    carcinoma
      basocelular, 16
      espinocelular, 17
    melanoma maligno, 17
    tratamento e indicações, 20
Penicilinas, 108
Pênis, câncer de, 32
Pentostatina, 247

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

PET *scan*, 21
Plaquetopenia ou trombocitopenia, 114
Podofilotoxinas, 106
Posto de enfermagem, 74
Prednisona, 248
Procarbazina, 93
  cloridrato de, 249
Produtos naturais, 106
Progestogênios, 106
Prometazina, cloridrato de, 250
Próstata, câncer de, 33
Prostatite, 64
Psicólogo, 85
Pulmão, câncer de, 21
  classificação, 21

Q

Quimioterapia, 8
Quinolonas, 108
Quinupristina+dalfopristina, 251

R

Rabdomiossarcoma pediátrico, 46
Radioterapia, 7
Raltitrexato, 253
Ranitidina, cloridrato de, 254
Raquitismo, 64
Rasburicase, 281
Rash cutâneo e dermatite, 141
Reações alérgicas e anafiláticas, 143
Resíduos sólidos, 96
Resistência aos antineoplásicos, 5
Reto, câncer do, 22
Rim, câncer de, 34
Rituximab, 255
Roxitromicina, 108

S

Sala
  de administração de antineoplásicos, 74
  de emergência, 75
  de higienização/paramentação, 76
  de lavagem, preparo e esterilização de material, 75
Sarcoma(s)
  de Kaposi, 3
  de partes moles, 47
Schistossoma mansoni, 4
Seminomas, 36
Semustina, 105
Sépsis, 26
Síndrome
  de Lynch, 23
  de Zollinger-Ellison, 71
  do *nevus* displásico, 17
Sonolência, 129
Streptozocin, 93
Sulfato
  de bleomicina, 60, 160
  de vincristina, 275
Sulfonamidas, 108
Supressor do córtex adrenal, 107

T

Tabela de estabilidade dos medicamentos frente ao cloreto de sódio 0,9% e glicose 5%, 292
Taenia multilocularis, 4
Talidomida, 256
Tamoxifeno, 257
Taquipnéia, 126
Tarceva, 281
Taxanos, 106
TDT, 71
Técnico em farmácia, 85
Tegafur, 258
Teicoplanina, 259
Teleterapia, 7
Telitromicina, 108, 260
Temozolomida, 261
Teniposida, 106, 263
Testículo, câncer de, 36
Thioxanthone, 281
Thymitaq, 281
Timoma, 47
Tioguanina, 264
Tiotepa, 265
Topotecano, cloridrato de, 266
Toremifeno, 267
Toxicidade dos antineoplásicos, 111-148
  alterações metabólicas, 132
    mais comuns, 132
  cardiotoxicidade, 122
    aguda, 122
    crônica, 122
  dermatológica, 135
    alopecia, 139
    alterações nas unhas, 141
    fotossensibilidade, 140
    hiperpigmentação, 141
    medidas preventivas de extravasamento de antineoplásicos, 136
    orientações gerais, 140
    rash cutâneo e dermatite, 141
    recidiva de reação cutânea pós-radioterapia, 142
  disfunção reprodutiva, 127
  gastrointestinal, 116
    alterações do apetite, 121
    constipação, 121
    diarréia, 121
    mucosite ou estomatite, 116
    náuseas e vômitos, 116
    orientações gerais, 118
  hematológica, 111

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

anemia, 115
leucopenia, 114
plaquetopenia ou trombocitopenia, 114
hepatotoxicidade, 124
sinais e sintomas, 124
hipercalcemia, 134
hipomagnesemia, 132
hiponatremia, 134
lise tumoral, 135
neurotoxicidade, 127
pulmonar, 125
alterações laboratoriais, 126
sinais e sintomas, 125
reações alérgicas e anafiláticas, 143
segunda malignidade, 129
vesical e renal, 130
antineoplásicos com maior potencial nefrotóxico, 131
cistite hemorrágica, 131
hiperuricemia, 131
orientações gerais, 132
sinais e sintomas, 130
tratamento da toxicidade renal, 131
Trastuzumab, 268
Tretinoína, 270
Triazina, 105
Trimetrexato, 271
Triptorelina, acetato de, 272
Tropisetron, 119
cloridrato de, 273
Tumor
de Ewing, 7
de Wilms, 7
ou nefroblastoma, 35
do vaso sangüíneo, 25

U

Unhas, alterações nas, 141
Uracila, 258
Uréia substituída, 107
Urticária, 144

V

Valcade, 281
Valores de referência de exames laboratoriais, 311-319
ácido 5-hidroxi indoldacético, 319
ácido úrico, 313
albumina, 313
aldolase, 317
amilase, 315
atividade de protrombina, 315
bilirrubina, 313
cálcio
iônico, 312
titulométrico, 312
colesterol total, 316
creatinina, 311
eritropoietina, 318
estradiol, 318
ferro sérico, 316
fibrinogênio, 319
fosfatase
ácida prostática, 314
alcalina, 314
fósforo, 312
gama glutamil transferase, 315
gasometria arterial, 313
glicose, 311
HDL, 316
hormônio
folículo estimulante, 318
luteinizante, 319
lactato desidrogenase, 315
LDL, 316
magnésio, 312
plaquetas, 311
potássio, 312
progesterona, 317
prolactina, 317
proteínas totais, 313
reticulócitos, 319
sódio, 312
tempo de tromboplastina, 315
testosterona, 318
transaminase
oxalacética, 314
pirúvica, 314
transferrina, 317
triglicérides, 315
TSH ultra-sensível, 317
uréia, 311
VLDL, 316
Vertigem, 129
Vimblastina, 125
Vincristina, 125
sulfato de, 275
Vinorelbina, ditartarato de, 277
Vírus
da hepatite B, 3
de Epstein-Barr, 3
DNA, 3
herpes simples tipo 2, 3
RNA, 3
Vômitos, 116
Vulva, câncer de, 31

W

Wilms, tumor de, 7

Z

Zarnestra, 282
Zevalin, 282
Zollinger-Ellison, síndrome de, 71

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA