



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA  
CURSO DE FARMÁCIA

**JOYCYELLY GOMES ABDALA BRANDÃO**

**ELABORAÇÃO DE UM GUIA FARMACOTERAPÊUTICO DE MEDICAMENTOS  
ANTINEOPLÁSICOS PEDIÁTRICOS**

**Campina Grande**

**2017**

**JOYCYELLY GOMES ABDALA BRANDÃO**

**ELABORAÇÃO DE UM GUIA FARMACOTERAPÊUTICO DE MEDICAMENTOS  
ANTINEOPLÁSICOS PEDIÁTRICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Área de concentração:** Saúde.

**Orientador:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Patrícia Trindade Costa Paulo

**Campina Grande**

**2017**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

B819e Brandão, Joycyelly Gomes Abdala.

Elaboração de um guia farmacoterapêutico de medicamentos antineoplásicos pediátricos [manuscrito] / Joycyelly Gomes Abdala Brandão. - 2017.

81 p.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2017.

\*Orientação : Profa. Dra. Patrícia Trindade Costa Paulo, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS.\*

1. Farmacoterapia. 2. Farmácia hospitalar. 3. Antineoplásicos. 4. Atenção farmacêutica.

21. ed. CDD 615.58

JOYCYELLY GOMES ABDALA BRANDÃO

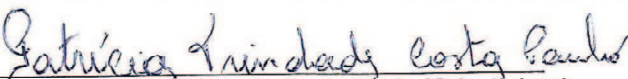
ELABORAÇÃO DE UM GUIA FARMACOTERAPÊUTICO DE  
MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS PEDIÁTRICOS


Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Farmácia  
da Universidade Estadual da  
Paraíba, como requisito parcial à  
obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia.

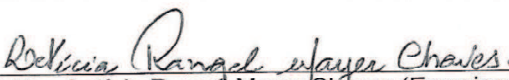
**Área de concentração:** Saúde.

Aprovada em: 27/10/2017.

**BANCA EXAMINADORA**

  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Patrícia Trindade Costa Paulo (Orientadora)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda (Examinador)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Prof.<sup>a</sup> Esp. Letícia Rangel Mayer Chaves (Examinadora)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Dedico este trabalho ao meu pai Norberto Pereira Abdala (*In memoriam*) que infelizmente não está mais entre nós, e não pôde ver o fruto de seu trabalho, ele que me motivou desde sempre e tem motivado até hoje mesmo após sua partida. Seus ensinamentos e conselhos estão gravados em meu coração, este trabalho e todas as conquistas de minha vida serão sempre dedicadas a você. Meu amor por você vai além da vida, saudades eternas. “Só enquanto eu respirar, vou me lembrar de você.”

## AGRADECIMENTOS

A Deus, autor da minha vida, da minha fé, aquele que primeiro sonhou com tudo isso para mim, toda honra, glória, louvor e gratidão sejam dadas a ti Senhor, por sempre me ajudar e me guiar.

Aos meu pais: Beto e Sonia, a quem devo tudo que tenho, e tudo o que terei, obrigada por serem minha base tão sólida, por me ensinarem desde meus primeiros passos escolares que é apenas com estudo que avançamos na vida; por todas as renúncias feitas para que hoje eu pudesse chegar até aqui; meu amor e gratidão por vocês vai além da vida.

Aos meus irmãos Simone, Júnior e Jussara pelo apoio, cuidado e orações, sem vocês sou incompleta. Abro um parêntese para agradecer a minha irmã Jussara em especial, por partilhar das noites em claro para findar este trabalho, por me impulsionar sempre, puxar minha orelha quando preciso e acreditar em mim quando nem eu mesmo acreditava, você é meu exemplo Sarinha toda minha gratidão a você.

Ao meu esposo Wandinho, meu Dinho, meu amigo, meu companheiro, meu amor, obrigada por ter sido meu ombro e amparo quando pensei em desistir, por ter secado minhas lágrimas quando só você e eu víamos elas caírem, por nos momentos de desespero me acalmar e fazer lembrar que tudo ia dar certo, te amo infinito.

A todos os meus familiares por toda ajuda, apoio, cuidado e orações, em especial ao meu amado tio (pai) Alberto Abdala por todo amor a mim dedicado e por sorrir e chorar ao meu lado nesses cinco anos. Amo vocês.

A minha igreja (Igreja Presbiteriana Independente do Brasil), por me sustentarem em oração durante todos esses anos, a amizade e o amor de vocês me fizeram chegar até aqui, especialmente ao Grupo Kairós e ao Departamento de Jovens, que sempre entenderam minhas ausências, Deus os abençoe.

Aos meus presbíteros amados: Jairo, Mônica, Katiana e Jussara, toda minha gratidão por tudo o que vocês representam na minha história.

Aos meus pastores: Elias Ferreira por todas as orações, e em especial ao Pr. Diego Moura pelas contribuições a este trabalho e por não medir esforços pra ajudar essa ovelha, os amo de coração, Deus os bendiga.

A professora Patrícia Trindade por me confiar a oportunidade de ser sua aluna de PIBIC bem como sua orientanda, me passar inúmeros conhecimentos e ajudar na realização deste trabalho, meu muito obrigada.

A Charllyane Queiroga pela ajuda durante os anos de pesquisa. À amiga Mariana Dantas por tanto carinho e amizade, apoio e auxílio, a quem agradeço inclusive por ter me apresentado sua mãe Mariceli que não mediu esforços para me ajudar, toda minha gratidão a vocês.

A minha amiga, irmã, afilhada, Rafaella Maia por toda ajuda durante a pesquisa, por toda ajuda principalmente fora dela, por ter se tornado uma “amiga mais chegada que irmã”, estando sempre comigo em momentos de alegria e tristeza, obrigada por tudo amiga, te amo.

A todos os professores do curso de Farmácia, por todo conhecimento acadêmico e de vida, compartilhado durante todos esses anos, por aguçarem ainda mais em mim o desejo de ser farmacêutica, toda minha admiração e gratidão a vocês.

Aos meus colegas de turma (Farmácia - 2012.2) por dividirem comigo esses cinco anos de vida acadêmica, onde pude crescer como profissional e acima de tudo como ser humano aprendendo assim, a lidar com as diferenças e obstáculos que surgiram no decorrer dessa estrada, sucesso e prosperidade a todos.

A toda equipe do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) por permitir o desenvolvimento da pesquisa que culminou na realização deste trabalho, meu muito obrigado a todos.

A todos(as) que compartilharam comigo essa longa trajetória de cinco anos, aqueles que aguentaram minhas lágrimas, sorriram junto comigo, me apoiaram, me ouviram e aconselharam, minha gratidão.

## RESUMO

**Introdução:** O crescimento desordenado das células, bem como a invasão de tecidos e órgãos de maneira rápida e incontrolável, origina uma massa de células malignas denominada de tumor ou neoplasia, principais características do câncer. Essas características tornam o câncer uma das doenças mais agressivas e devastadoras, sendo considerada a maior causa de mortes por doença em crianças e adolescentes do 0 ao 18º ano de vida. Nessa faixa etária, a terapêutica que apresenta melhor resposta é a quimioterapia antineoplásica, que pode ser feita isoladamente ou em conjunto, chamada de poliquimioterapia. Nesse âmbito, a atuação do profissional farmacêutico é de suma importância, bem como a seleção e padronização dos medicamentos usados na quimioterapia antineoplásica, promovendo o uso racional destes. **Objetivos:** Selecionar e padronizar os medicamentos antineoplásicos, culminando na construção de um guia farmacoterapêutico para o setor de oncologia pediátrica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC). **Metodologia:** Foi um estudo descritivo realizado na oncologia pediátrica do HUAC, Campina Grande - PB, no período de Novembro de 2016 a Abril de 2017. **Resultados:** Os medicamentos antineoplásicos foram descritos da seguinte forma: nome comercial; apresentação; indicação; contraindicação; mecanismo de ação; dose usual para crianças; ajuste de dose; interações; reações adversas e observações relevantes. **Considerações finais:** O estudo aqui apresentado demonstrou a importância da seleção e padronização dos medicamentos, bem como a edição do Guia Farmacoterapêutico no ambiente hospitalar, deixando para esta instituição um material completo e adequado para o manuseio e consulta dos farmacêuticos e do corpo clínico.

**Palavras – Chave:** Antineoplásicos. Pediatria. Guia Farmacoterapêutico.



## ABSTRACT

**Introduction:** The disorderly growth of cells, well as the invasion of tissues and organs in a uncontrolled and fast way results in a cells' mass named tumour or neoplasia, these are the major characteristics of cancer. These characteristics make cancer one of the most aggressive and devastating diseases, being considered the greatest cause of deaths by disease among children and teenagers between the age of 0 to 18 years old. On these age range the therapeutics the shows the best reply is the chemotherapy antineoplastic, which can be done isolated or in a group, called poluquimotherapy. On this context, the work of a pahmacist is of great value, as well as the selection and standardization of drugs used in the quimotherapy, promoting the rational use of them. **Objectives:** make a selection and standardize the antineoplastic drugs culminating on creating a pharmacotherapy guidebook for the oncologystic pediatric area of the Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC). **Methodology:** it was a descriptive paperwork on the oncology pediatric sector at HUAC, city of Campina Grande, Estate of Paraíba, from November of 2016 to April of 2017. **The Results:** The medicines antineoplastic were described on the following way: commercial name, presentation, indication, contraindication, action mechanism, usual dosage for children, dosage adjustment, interaction, reaction, side effects and relevant points observed. **Final Remarks:** This paperwork shows the importance od the selection and standardization of medicines, as well as the pharmacotherapy guidebook release at the hospital environment, leaving to this institution a complete and appropriate research for manipulation and consulting by the clinical staff.

**Key-words:** Antineoplastic. Pediatric. Pharmacotherapy guidebook.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BUN: Blood Urea Nitrogen – nitrogênio derivado da uréia sanguínea

CCIH: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

CEME: Central de Medicamentos

CFF: Conselho Federal de Farmácia

CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica

Cl<sub>Cr</sub>: Clearance de Creatinina

CNS: Conselho Nacional de Saúde

CRF: Conselho Regional de Farmácia

EMTA: Equipe Multiprofissional de Terapia Antineoplásica

ENSP: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

FDA: Food and Drug Administration

FIOCRUZ: Fundação Oswaldo Cruz

GFT: Guia Farmacoterapêutico

GFTMA: Guia Farmacoterapêutico de Medicamentos Antineoplásicos

HUAC: Hospital Universitário Alcides Carneiro

I.M: Intramuscular

I.V: Intravenoso

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

INCA: Instituto Nacional do Câncer

ISMP: Institute for Safe Medication Practices

LLA: Leucemia Linfocítica Aguda

LLC: Leucemia Linfocítica Crônica

LMA: Leucemia Mielógena Aguda

LMC: Leucemia Mielógena Crônica

MS: Ministério da Saúde

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPAS: Organização Pan-americana da Saúde

PNAF: Política Nacional de Assistência Farmacêutica

SBRAFH: Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar

SNC: Sistema Nervoso Central

SUS: Sistema Único de Saúde

TGO: Transaminase Glutâmico-oxalacética

TPMT: Tiopurina metiltransferase

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>13</b>
2.1 Farmácia Hospitalar .....	13
2.2 Assistência e Atenção Farmacêutica .....	16
2.3 Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) .....	19
2.4 Guia Farmacoterapêutico.....	22
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>24</b>
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>25</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>26</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>77</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>78</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O crescimento desordenado de células, bem como a invasão de tecidos e órgãos, constitui-se as principais características de um conjunto de mais de 100 tipos denominados de câncer. O câncer desenvolve-se através da divisão rápida, incontrolável e agressiva destas células o que caracteriza a formação de uma massa de células malignas chamada de tumor ou neoplasia maligna (INCA, 2017). Esta característica torna o câncer uma das doenças mais agressivas e devastadoras já conhecidas, acometendo adultos, idosos, bem como crianças e adolescentes, onde, nestes últimos, já é considerada a maior causa de mortes por doenças na faixa etária de 1 a 19 anos, conforme afirma SOBOPE (2017) esse ainda acrescenta que no Brasil por ano são estimados mais de 9.000 novos casos de câncer infanto-juvenil.

Existem vários tipos de cânceres que acometem essa parcela da população, no entanto os mais comumente encontrados são: as leucemias; os do sistema nervoso central; os do sistema linfático; neuroblastomas; retinoblastomas dentre outros. Observa-se que o aparecimento do câncer no indivíduo adulto difere do da criança e adolescente, neste, a enfermidade é mais invasiva, possui um crescimento rápido e um período de latência bem mais curto, fazendo-se necessário a percepção e diagnóstico precoce. O tratamento convencional para o câncer infanto-juvenil inclui: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, onde, diferentemente do que ocorre em adultos, a quimioterapia é aquela que demonstra uma melhor resposta terapêutica, visto que, a maioria das doenças malignas infantis é bastante sensível a ela. (SIEBEL et. al, 2012).

A quimioterapia pode ser feita isoladamente ou em conjunto com outros agentes citotóxicos, os quais se chamam poliquimioterapia, com finalidade de retardar o crescimento das células malignas, ou extingui-las; No entanto, por não apresentar especificidade considerável, esse tratamento atinge tanto células neoplásicas como células saudáveis do paciente (BONASSA, 2005) causando assim os chamados, efeitos adversos, um destes é a imunodepressão, que deve ser tratada com outros medicamentos o que pode causar interações medicamentosas e reações adversas.

Neste contexto, observa-se quão importante e vital é a presença e a intervenção do profissional farmacêutico nessa terapêutica, visto ser de sua necessidade criar um acompanhamento farmacoterapêutico que vise o bem estar geral do paciente, bem como atuar junto a Equipe Multiprofissional de Terapia Antineoplásica, (EMTA) dispendo seus conhecimentos a fim de resolver toda e qualquer problemática relacionada ao uso dos medicamentos envolvidos nesta terapêutica (IVAMA, 2002).

Segundo Wilken (2010), quando se está diante de uma terapia polimedamentosa, faz-se necessário que o profissional farmacêutico use suas atribuições para selecionar os medicamentos essenciais a esta terapia, a fim de que haja um uso racional dos mesmos, para isso deve ser implantada a assistência farmacêutica onde o foco seja o uso correto dos medicamentos, afim de evitar outros problemas farmacoterapêutico e outras comorbidades, garantindo assim o sucesso do tratamento.

A área da farmácia voltada para a busca do uso racional dos medicamentos é a farmácia clínica segundo o Conselho Federal de Farmácia (CFF, RDC 585 de 29/08/2013). O profissional farmacêutico é o responsável por promover a otimização da farmacoterapia, cuidando assim do bem estar e da saúde do paciente. Para que se alcance esse bem estar, é necessário muitas vezes, uma padronização dos medicamentos que serão utilizados, que vai além de uma simples lista ou seleção medicamentosa, constituindo-se numa ferramenta que garante uso seguro e racional, uma melhoria institucional com uma economia de recursos para a instituição, sem perda da qualidade e eficácia (WILKEN,2010).

Esta seleção ou padronização é materializada num guia farmacoterapêutico e nele devem constar informações relevantes para o uso adequado dos medicamentos, a saber: nome do medicamento; denominação genérica; composição; forma farmacêutica; indicação; efeitos adversos além de seguir modelos de referência como a da OMS e a RENAME (WANNMACHER, 1998).

Diante do exposto, observa-se o quão necessário é padronizar e editar um guia farmacoterapêutico no ambiente hospitalar, portanto, este trabalho teve como meta esta preocupação: fornecer informações sobre os medicamentos padronizados para toda a equipe de saúde.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 FARMÁCIA HOSPITALAR

A evolução da farmácia hospitalar no Brasil está vinculada à estruturação do complexo médico industrial, até este momento a indústria farmacêutica era praticamente inexistente, e a utilização de medicamentos dependia da produção hospitalar. O farmacêutico era o profissional de referência, além de dispensar o medicamento, era responsável também, pela manipulação (BRASIL, 1994).

No período compreendido entre 1920 e 1950 com a expansão da indústria farmacêutica, ocorre uma diversificação do campo de atuação do profissional farmacêutico, fazendo-o se distanciar da área de medicamentos provocando à descaracterização de suas funções, neste contexto as farmácias hospitalares transformaram-se num local de distribuição de medicamentos produzidos pela indústria (GOMES; REIS, 2003).

A partir de 1950 evidenciou-se uma fase de desenvolvimento da farmácia hospitalar com grande enfoque na questão da fabricação de medicamentos. Os serviços de farmácia hospitalar, representados na época pelas Santas Casas de Misericórdia e hospitais-escola, passaram a se desenvolver e a se modernizar. No surgimento da Farmácia Hospitalar Brasileira destaca-se a figura do professor José Sylvio Cimino, que dirigia o Serviço de Farmácia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (CRF - SP, 2010).

Nos anos seguintes as faculdades brasileiras começam a incluir em seus currículos a disciplina de farmácia hospitalar, cursos de pós-graduação foram criados, com o objetivo de melhorar a formação dos profissionais e o serviço prestado pelo mesmo (GOMES; REIS, 2003).

Em 1990 tem-se o fortalecimento do movimento da farmácia hospitalar por meio da realização do primeiro congresso brasileiro de farmácia hospitalar. O Conselho Federal de Farmácia definiu e deu atribuições a farmácia hospitalar brasileira através da Resolução nº 208 de 1990. Em 1997, essa resolução foi revisada e reformulada, resultando na Resolução nº 300 (SANTOS, 2012).

No entanto, era necessário um espaço para se discutir os problemas, reunir os farmacêuticos e contribuir na preparação destes profissionais para o mercado em desenvolvimento, no qual a assistência e os cuidados do farmacêutico são imprescindíveis, neste intuito foi criada em 1995 a Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH) (THOMAZ, 2017).

#### O Serviço Farmacêutico Hospitalar:

...é um departamento com autonomia técnica e científica, sendo a direção obrigatoriamente assegurada por um farmacêutico hospitalar, e constitui uma estrutura importante aos cuidados de saúde dispensados no meio hospitalar. É igualmente responsável pela orientação de pacientes internados e ambulatoriais, visando sempre à eficácia terapêutica, racionalização dos custos, o ensino e a pesquisa, propiciando assim um vasto campo de aprimoramento profissional (CRF-SP, 2010, p.8).

Dessa forma a farmácia hospitalar tem por objetivo garantir o uso seguro e racional dos medicamentos que serão prescritos pelo médico, visando melhorar a qualidade da assistência prestada ao paciente. Segundo dados da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospital (SBRAFH), que elaborou padrões mínimos para a Farmácia Hospitalar, a mesma “é uma unidade clínica, administrativa e econômica, dirigida por farmacêutico, ligada hierarquicamente à direção do hospital e integrada funcionalmente com as demais unidades administrativas e de assistência ao paciente” (SBRAFH, 2007).

De acordo com o Ministério da Saúde, a farmácia hospitalar tem como objetivo promover o uso racional do medicamento, sustenta seu trabalho em cinco pilares fundamentais que são: seleção de medicamentos, germicidas e correlatos; aquisição, conservação e controle dos medicamentos selecionados; manipulação/produção de medicamentos e germicidas; estabelecimento de um sistema racional de distribuição de medicamentos e implantação de um sistema de informação sobre medicamentos (BRASIL, 1994).

A farmácia hospitalar no contexto atual visa à eficácia da terapêutica além da redução dos custos, voltando-se, também, para o ensino e a pesquisa propiciando um vasto campo de aprimoramento profissional.

Nesta lógica, o Ministério da Saúde (MS) publicou a portaria nº 4.283/2010, cujo objetivo é de desenvolver e traçar diretrizes para o fortalecimento da farmácia hospitalar no Brasil, “foram concebidas diretrizes e relacionadas estratégias,



objetivando organizar, fortalecer e aprimorar as ações da assistência farmacêutica em hospitais, tendo como eixos estruturantes, a segurança e a promoção do uso racional de medicamentos e de outras tecnologias em saúde” (BRASIL, 2010).

A Farmácia Hospitalar é objeto de estudo dos órgãos nacionais de saúde, com objetivo de reorientar e fortalecer o segmento, de pesquisadores e profissionais da área, bem como do Conselho Federal de Farmácia (CFF).

Neste sentido, uma pesquisa intitulada: “Diagnóstico”, iniciou-se, em 1999, foi concluída, em 2003, e publicada, sob a configuração de livro “Diagnóstico da Farmácia Hospitalar no Brasil”, o estudo foi realizado junto a 250 farmácias de hospitais brasileiros com mais de 20 leitos. A publicação é de iniciativa da Organização Pan-americana da Saúde (OPAS); Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Aroca (ENSP), pertencente à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). O livro foi organizado por Cláudia G. Serpa, Osório de Castro e Selma Rodrigues de Castilho; contou com a participação de várias entidades farmacêuticas e de saúde, bem como o Conselho Federal de Farmácia (CFF, 2017). O diagnóstico ressalta as dificuldades e desafios do segmento farmacêutico hospitalar e revela as condições das farmácias hospitalares.

Diante do exposto, percebe-se que a contribuição da farmácia hospitalar no processo de cuidado à saúde por meio da prestação de assistência ao paciente com qualidade, visa ao uso seguro e racional de medicamentos, conforme preconiza a Portaria nº 3.916/98, do Ministério da Saúde, que versa sobre a Política Nacional de Medicamentos.

O foco atual da farmácia hospitalar tem sido a ação clínico – assistencial. Uma melhor compreensão dessas ações pode ser obtida pela óptica da assistência farmacêutica. Neste sentido, nos debruçaremos a seguir sobre o referido tema.

## 2.2 ASSISTÊNCIA E ATENÇÃO FARMACÊUTICA

O conceito de atenção farmacêutica amplamente divulgada e aceita nos dias atuais continua sendo elaborado por Hepler e Strand, entendida como uma prática que permite a interação do profissional farmacêutico com o paciente; buscando atender as necessidades farmacoterápicas do paciente. A atenção farmacêutica foi apresentada por Linda Strand (1990) como uma filosofia que promoveu a reformulação da prática profissional. Dessa forma, a atenção farmacêutica fundamenta-se no acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes, buscando a obtenção de resultados terapêuticos desejados.

A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) propõe que Atenção Farmacêutica seja:

[...] um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida.

A OMS ampliou o benefício da atenção farmacêutica para toda a comunidade e ainda reconheceu o farmacêutico como um dispensador de atenção a saúde, que pode e deve participar ativamente na prevenção de enfermidades e na promoção da saúde, junto com os demais membros da equipe de saúde (OMS, 1993).

Diante do exposto, percebe-se a importância do profissional que atua na atenção farmacêutica, este de certa forma assume a responsabilidade pelos resultados da terapia medicamentosa; e que a terapia farmacológica indicada ao paciente seja adequada, efetiva e segura para melhorar a qualidade de vida do paciente.

No Brasil, a assistência farmacêutica passou a ser tratada como política pública no ano de 1971 com a criação da Central de Medicamentos, (CEME) sua principal ação era oferecer medicamentos à população sem condições econômicas para adquiri-los e se caracterizava por manter uma política centralizada de aquisição e de distribuição de medicamentos (BRASIL, 2004).

Entretanto, é com a promulgação da Constituição Federal de 1988 no artigo 196 foi declarado: “a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos, e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação” (BRASIL, 1988), que esta política ganha novos contornos, fortalecendo-se com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) através da Lei n. 8.080 de 1990, a mesma atribui ao SUS à responsabilidade pela “execução de ações de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica” e a “formulação da política de medicamentos” (BRASIL, 1990).

Neste sentido, o Ministério da Saúde por meio da Portaria nº 3.916/1998, instituiu a Política Nacional de Medicamentos; estabelecendo que a gestão da farmácia hospitalar é de responsabilidade exclusiva do Farmacêutico e deve estar focalizada em oferecer assistência farmacêutica (SBRAFH, 2007). É do farmacêutico a responsabilidade por todo o ciclo da assistência farmacêutica, desde sua seleção, (ativos e fornecedores) armazenamento, controles, até a dispensação e o uso pelo paciente.

Em 2004 foi criada a Política Nacional de Assistência Farmacêutica, (PNAF) seguindo deliberações da I Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica realizada em 2003, a PNAF foi aprovada pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) através da Resolução nº 338.

A PNAF é parte integrante da Política Nacional de Saúde e possui ações voltadas à promoção, prevenção e recuperação da saúde, com vistas a garantir os princípios da universalidade: integralidade e equidade do SUS. Esta define a assistência farmacêutica como:

Um conjunto de ações voltadas à promoção, à proteção e à recuperação da saúde, tanto individual como coletivo, tendo o medicamento como insumo essencial e visando ao acesso e ao seu uso racional. Esse conjunto envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como a sua seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na perspectivas da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população (BRASIL, 2004, s/p).

Além disso, a PNAF entende a assistência farmacêutica como uma política pública norteadora para a formulação de políticas setoriais, tendo como alguns dos seus eixos estratégicos, a manutenção e a qualificação dos serviços de assistência farmacêutica na rede pública de saúde; valorização e qualificação de recursos humanos, a descentralização das ações bem como a promoção do uso racional de medicamentos, por intermédio de ações que disciplinem a prescrição, a dispensação e o consumo (BRASIL, 2004).

Baseado nos princípios e diretrizes do SUS e na PNAF, o Ministério da Saúde aprova a Portaria nº 4.283/2010, que define as diretrizes e estratégias para organização, fortalecimento e aprimoramento das ações e serviços de farmácia no âmbito dos hospitais, tendo como eixos estruturantes, a segurança e a promoção do uso racional de medicamentos e de outras tecnologias em saúde.

O Ministério da Saúde entende que o gerenciamento inadequado, bem como o uso incorreto de medicamentos e de outras tecnologias em saúde, acarreta sérios problemas à sociedade, ao SUS, e às instituições de saúde, gerando aumento de mortes, altos dos custos, e prejuízos à segurança e à qualidade de vida dos usuários (BRASIL, 2010).

A Portaria nº 4.283/2010, em suas diretrizes reúnem elementos necessários à implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições da assistência à saúde da população, melhorando resultados clínicos, econômicos e a qualidade de vida dos usuários.

O desafio da atenção farmacêutica é entre outros, garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, promovendo seu uso racional. A atenção farmacêutica, centrada no paciente, busca melhorar a qualidade do processo de utilização de medicamentos alcançando resultados concretos; suas ações devem estar fundamentadas nos princípios previstos na Constituição Federal, na Lei Orgânica da Saúde (BRASIL, 2007).

## 2.3 COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA (CFT)

Segundo Ferracini (2010), a racionalização de medicamentos no ambiente hospitalar propicia grandes benefícios, por exemplo, a redução do tempo de internação e a diminuição dos gastos da instituição hospitalar. Para tanto é necessário a formulação de uma política de uso racional dos medicamentos, através da criação da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). Esta é um importante instrumento para que a gestão da saúde seja realizada com maior segurança, qualidade e efetividade.

Neste sentido a Organização Mundial da Saúde (OMS), busca desde 1998, promover a criação de Comissões de Farmácia e Terapêutica, (CFT) a qual deverá ter caráter consultivo e deliberativo, com objetivo de selecionar medicamentos a serem utilizados, auxiliar na formulação de diretrizes para seleção, padronização, prescrição, aquisição, distribuição e uso de medicamentos na instituição (CFF, 2011).

É importante ressaltar que as funções da CFT vão além da seleção e padronização; envolve a promoção do uso racional de medicamentos e a educação permanente da equipe profissional.

A Comissão de Farmácia e Terapêutica, de Farmácia ou de Farmacologia, ou qualquer que seja a denominação, contribui para educação permanente dos profissionais envolvidos no ciclo do medicamento, conseguindo de forma objetiva uma significativa racionalização no uso do arsenal farmacoterapêutico. Consequentemente, a equipe da saúde passa a ter um referencial por meio do estabelecimento de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, propiciando o melhor acesso a farmacoterapia baseada em evidências, e estabelecendo o equilíbrio entre a demanda e os recursos, proporcionando ao paciente um atendimento com qualidade e segurança (CFF, 2011, p.11).

A composição da Comissão de Farmácia e Terapêutica possui característica multiprofissional e depende da disponibilidade dos recursos humanos existentes na instituição. Recomenda-se que a CFT seja constituída de: um farmacêutico chefe da Farmácia ou farmacêutico indicado por ele; um médico representante da Clínica Médica; um médico representante da Clínica Cirúrgica; um médico representante da

Pediatria; um médico presidente da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH); um enfermeiro chefe de enfermagem (CAVALLINI; BISSON 2010).

É importante a composição da Comissão, pois, o envolvimento desses profissionais contribui para a garantia da prevenção dos erros de medicação, “e de forma geral, o médico é responsável pela prescrição; o farmacêutico, pela verificação da prescrição médica, manipulação e dispensação e o enfermeiro, pela administração” (CARVALHO, 2015).

As atribuições do farmacêutico na CFT incluem: elaborar política de dispensação de medicamentos e atualizar a padronização e aplicação conforme a instituição; fixar critérios para obtenção de medicamentos que não constem na padronização; validar protocolos de tratamento elaborados por diferentes serviços clínicos; aumentar a investigação sobre a utilização de medicamentos; participar ativamente de educação permanente em terapêutica dirigida à equipe de saúde; assessorar todas as atividades relacionadas à promoção do uso racional (CRF - SP, 2010).

No contexto atual a CFT tem função essencial na melhoria dos serviços da saúde, devido a sua contribuição na diminuição dos riscos envolvidos no processo de seleção e padronização de medicamentos, desde o impacto econômico da incorporação de novas tecnologias até a promoção do uso racional dos medicamentos (CFF, 2011).

Como citado anteriormente a CFT tem papel primordial na seleção e padronização dos medicamentos da instituição hospitalar, neste sentido, entende-se padronização de medicamentos como a constituição de uma relação básica de medicamentos, que devem constituir os estoques das Farmácias Hospitalares, objetivando o atendimento médico-hospitalar, de acordo com suas necessidades e peculiaridades locais, acarretando na sua utilização racional (MAIA NETO, 2005).

Ferracini (2010), afirma que a seleção de medicamento é um processo dinâmico, multidisciplinar, participativo e contínuo, que por meio da adoção de critérios de eficácia, segurança, qualidade, redução dos custos, promoção e utilização racional dos medicamentos, garante ao hospital acesso aos produtos necessários.

A seleção e padronização de medicamentos resultarão em benefícios terapêuticos e econômicos, pois, possibilita maior eficiência no gerenciamento do Ciclo da Assistência Farmacêutica; disponibiliza medicamentos eficazes e seguros,

voltados para as necessidades da população; contribui para promoção do uso racional de medicamentos; racionaliza custos e possibilita maior aplicação dos recursos disponíveis; permite a uniformização de condutas terapêuticas, disciplinando o seu uso; promove o fluxo de informações; propicia melhores condições para prática da farmacovigilância; desenvolve e facilita o estabelecimento de ações educativas para prescritores, dispensadores e usuários (BRASIL, 2001).

Entre as vantagens advindas da padronização de medicamentos, destacam-se: a confiança do paciente quanto ao uso correto do medicamento; a certeza da equipe de saúde de que os medicamentos disponíveis na farmácia hospitalar são adequados ao tratamento indicado, controle dos medicamentos disponíveis e redução dos custos para o hospital (PATERNO, 1990).

Ressalta-se a importância da CFT no processo de padronização dos medicamentos da instituição. Estabelecendo critérios de inclusão e exclusão de medicamentos; de utilização de medicamentos de uso restrito e critérios de prescrição, levando em consideração fatores como: a epidemiologia dos pacientes atendidos, especialidades do hospital, eficácia dos fármacos baseado em ensaios clínicos, a farmacocinética e farmacodinâmica entre outros (CAVALLINI; BISSON, 2010).

É importante que após a seleção e padronização dos medicamentos, seja elaborado o guia farmacoterapêutico, documento que reunirá informações relevantes e atualizadas sobre os medicamentos.

## 2.4 GUIA FARMACOTERAPÊUTICO

O Guia Farmacoterapêutico (GFT) tem sido promovido e desenvolvido por farmacêuticos hospitalares e serviços de farmácia hospitalar. Constitui-se em uma importante ferramenta de trabalho para o farmacêutico; fundamental na racionalização do uso de medicamentos e instrumento de apoio para consulta de informações sobre medicamentos, é um poderoso instrumento para aprimorar a qualidade, segurança e controlar o custo da farmacoterapia (REINERT, 2007).

A OMS alerta os países para a necessidade de se criar e organizar um guia terapêutico, com o objetivo de racionalizar o consumo, estabelecendo critérios para a utilização dos medicamentos e facilitando, desta forma, as opções da equipe de saúde. Neste sentido, A *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* recomenda que o GFT deva ser fácil de usar e seu conteúdo precisa ser completo, atualizado, rigoroso e conciso (ORDOVÁS et al, 2002).

O GFT define uma lista de medicamentos e fornece informações confiáveis e atualizadas aos prescritores e aos demais profissionais de saúde, proporcionando várias vantagens à instituição, seja ela pública ou privada. O conteúdo do Guia deve ser atualizado e embasado cientificamente, tornando-o confiável e utilizável pelos profissionais da equipe de saúde. Deve ser conciso, completo e de fácil consulta, além disso, deve ser revisado periodicamente, para que quando necessárias se inclua possíveis alterações na lista de medicamentos (MARIN et al, 2003).

Sua formatação deve favorecer a consulta, de forma prática e objetiva. Nele, é necessário conter todos os medicamentos identificados por grupo terapêutico, informações farmacêuticas, propriedades farmacológicas e terapêuticas. Além disso, normas e procedimentos para prescrição, dispensação e uso (BRASIL, 2006).

O Guia é sem dúvida uma fonte de informações, que se dividem em: informações terapêuticas e farmacológicas, apresentando manifestações gerais das doenças, descrição do medicamento, características farmacológicas do medicamento, indicação, contraindicação, precauções, posologia, via de administração, duração do tratamento, interações, efeitos adversos. Informações farmacêuticas tais como nome genérico, grupo terapêutico, forma farmacêutica, concentração, apresentação; recomendações gerais quanto à prescrição, dispensação e cuidados com os medicamentos (BRASIL, 2006).



O conteúdo mínimo que deve compor o Guia, precisa ser dividido da seguinte forma: apresentação do documento; informações farmacêuticas; informações farmacológicas; informações clínicas e efeitos adversos/incompatibilidades (BRASIL, 2006).

Dessa forma, percebe-se que o Guia deve ser de fácil manuseio, sua estrutura e formatação devem ser bem estabelecidas, de forma a atender às necessidades e especificidades de cada instituição. A função do Guia Farmacêutico é disponibilizar informações seguras e atualizadas para o uso dos medicamentos selecionados e padronizados na instituição, bem como, facilitar o acesso da equipe de saúde a essas informações.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar a padronização dos medicamentos antineoplásicos, utilizados pelo setor de oncologia pediátrica, com a confecção de um guia farmacoterapêutico.

#### **3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Participar das reuniões com a Comissão de Farmácia e Terapêutica para selecionar os medicamentos.
- Estudar e realizar a padronização dos medicamentos antineoplásicos utilizados pelo setor de oncologia pediátrica.
- Editar e confeccionar um guia, incluindo indicação, posologia, reações adversas, contraindicações dentre outras informações.

## 4 METODOLOGIA

O estudo realizado caracteriza-se como descritivo, foi efetivado no setor de oncologia pediátrica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), localizado na cidade de Campina Grande, no período que compreendeu os meses de Novembro de 2016 a Abril de 2017.

Foram inclusos os medicamentos antineoplásicos utilizados em pacientes de 0 a 18 anos, de ambos os sexos, admitidos para internação no setor de oncologia a partir do início do estudo. Ao longo das pesquisas fez-se um levantamento de dados sobre tais medicamentos, utilizados no setor supracitado e assim, elaborado a lista de padronização dos mesmos com o auxílio e aprovação periódica da CFT, culminando na elaboração do Guia Farmacoterapêutico de Medicamentos Antineoplásicos (GFTMA).

Este foi produzido através de uma ampla revisão bibliográfica em fontes terciárias como livros pertencentes a bibliotecas ou não; fontes secundárias como indexação de resumos de literaturas científicas; fontes primárias como artigos em periódicos e revistas biomédicas e ainda fontes alternativas através de consultas a meios eletrônicos.

Para a elaboração do Guia foram utilizadas importantes informações do livro Lexi-Comp Manole (LACY. et al, 2009), uma fonte abrangente para médicos e profissionais da saúde; e o Dicionário Terapêutico Guanabara (KOROLKOVAS. et al, 2015).

## 5 RESULTADOS

A partir da lista dos medicamentos antineoplásicos utilizados pelas crianças internadas no setor de oncologia do HUAC, informada pela farmacêutica da instituição, foi dado início a construção do Guia Farmacoterapêutico. O Guia Farmacoterapêutico apresenta-se como um instrumento importante por disponibilizar as informações básicas e fundamentais para toda a equipe multiprofissional sobre cada um dos medicamentos, bem como contribuir para uso mais criterioso e racional dos medicamentos.

O Guia Farmacoterapêutico apresenta-se como um instrumento complementar à relação de medicamentos selecionados, sendo extremamente importante por disponibilizar as informações básicas e fundamentais sobre cada um dos medicamentos e auxiliar os prescritores na definição crítica do tratamento mais adequado para cada paciente.

O formato utilizado para discriminação dos medicamentos e elaboração do Guia segue a seguinte ordem: nome comercial; apresentação; indicação; contraindicação; mecanismo de ação; dose usual para crianças; ajuste de dose; interações; reações adversas e observações relevantes.

Os medicamentos que foram incluídos no Guia Farmacoterapêutico, foram estudados e descritos a seguir:

### **ASPARAGINASE**

#### Nome Comercial/ Apresentação

Elspar ®/ frasco-amp de 10 ml com pó liófilo injetável.

#### Indicação

Tratamento da leucemia linfocítica aguda, linfoma.

#### Contraindicação

Hipersensibilidade à asparaginase ou a qualquer componente da formulação; história de anafilaxia causada pela asparaginase; pancreatite ou histórico de pancreatite ativa. Gravidez e Lactação.

#### Mecanismo de ação

Atua inibindo a síntese protéica, hidrolisando a asparagina em ácido aspártico e amônia. As células leucêmicas necessitam de asparagina exógena, especialmente

os linfoblastos, visto que, diferentemente das células normais, as leucêmicas não sintetizam asparagina.

#### Dose usual: Crianças

Intravenoso (I.V): infusão para indução: 1.000 unidades/kg/dia por 10 dias

Consolidação: 6.000 – 10.000 unidades/m<sup>2</sup>/dia por 14 dias

Intramuscular (I.M): 6.000 unidades/m<sup>2</sup> nos dias 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25 e 28

#### Interações

A asparaginase pode aumentar a toxicidade da vincristina e da prednisona; bem como, reduzir o efeito do metotrexato, interrompendo sua ação.

#### Reações Adversas

Efeitos imediatos: febre, calafrios, náusea e vômito em 50 a 60% dos pacientes.

> 10%:

- Endócrinas e metabólicas: hiperglicemia.
- Gastrointestinais: cólicas abdominais, vômito, pancreatite aguda, anorexia, náusea.
- Hematológicas: deficiência grave de proteína C e redução de antitrombina III, hiperfibrinogenemia e depressão dos fatores de coagulação V e VIII, redução variável nos fatores VII e IX.
- Hepáticas: aumentos de transaminases, bilirrubina e fosfatase alcalina.
- Hipersensibilidade: anafilaxia, angioedema, artralgia, broncoespasmo, hipotensão arterial, reações alérgicas agudas (urticaria, *rash* cutâneo, febre).
- Renais: azotemia.
- Sistema Nervoso Central (SNC): desorientação ou convulsões, coma, agitação, alucinações, calafrios, confusão mental, depressão, fadiga, febre, sonolência.

1 a 10%:

- Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia
- Gastrointestinais: estomatite

< 1%:

- Alucinações, aumento da amônia sérica, cefaléia, cetoacidose, esteatose hepática, hemorragia intracraniana, insuficiência renal aguda, redução da albumina, sintomas parkinsonianos, trombose cerebrovascular, leucopenia, trombocitopenia, mielossupressão.

#### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que apresentam maior risco de dano significativo ao paciente, quando utilizado incorretamente.

No que se trata de reações alérgicas, em comparação com as vias I.M e subcutânea, a administração I.V é a que mais pode causar reação. Doses maiores que 6.000 a 12.000 unidades/m<sup>2</sup> aumentam o risco de reação.

## **BLEOMICINA**

### Nome comercial/ Apresentação

Blenoxane®/ ampola com 15 unidades (1 unidade = 1mg)  
Bleomicina Biosintética®/ frasco-amp com 15 U + diluente.

### Indicação

Tratamento de carcinomas de células escamosas, melanomas, sarcomas, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, osteosarcoma.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à bleomicina ou a qualquer componente da formulação; doença pulmonar grave; gravidez e lactação.

### Mecanismo de ação

Bleomicina liga-se ao DNA, inibindo sua síntese, acarretando cisões nas hélices simples e duplas, fragmentando assim o DNA o que leva a morte celular.

### Dose usual: Crianças

I.M/ I.V/ Subcutânea: para carcinoma de células escamosas, linfomas:

0,25 – 0,5 unidades/kg (10-20 unidades/ m<sup>2</sup>) 1 -2 vezes por semana.

CIV (comunicação interventricular): 15 unidades/m<sup>2</sup> ao longo de 24 horas, diariamente, por 4 dias.

DOSE MÁXIMA CUMULATIVA DURANTE A VIDA: 400 UNIDADES.

### Ajuste de dose

No comprometimento renal:

Cl<sub>Cr</sub> (Clearance de Creatinina) 10-50 mL/min: administrar 75% da dose normal

Cl<sub>Cr</sub>< 10 mL/min: administrar 50% da dose normal

### Interações

Pode diminuir os níveis plasmáticos e a excreção renal da digoxina. A cisplatina pode retardar sua depuração e intensificar sua toxicidade. Em pacientes tratados

previamente com bleomicina, o uso de anestésicos gerais podem causar deterioração pulmonar rápida.

### Reações Adversas

> 10%:

- Dermatológicas: dor no local do tumor, flebite, eritema, *rash* cutâneo, descamação da pele, alopecia, alterações do leito ungueal.
- Gastrointestinais: estomatite, mucosite, anorexia, perda de peso.
- Respiratórias: taquipnéias, estertores, pneumonite intersticial aguda ou crônica, fibrose pulmonar.

1 a 10%:

- Dermatológicas: escleroderma difuso, espessamento da pele, onicólise, prurido.

< 1%:

- Alterações cutâneas similares ao escleroderma, angioedema, AVC, fenômeno de Raynaud, hepatotoxicidade, infarto do miocárdio, mal-estar, náusea, toxicidade renal, vômito, mielossupressão.

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que apresentam maior risco de dano significativo ao paciente, quando utilizado incorretamente. Em crianças e adultos com linfoma, deve ser administrado uma dose teste ( $\leq 2$  unidades para as primeiras 2 doses I.M, I.V, subcutânea) em razão da possibilidade de reação anafilactóide.

## **CARBOPLATINA**

### Nome Comercial / Apresentação

Paraplatin®/ frasco-amp. c/ 50 mg, 150 mg, 450 mg

Carboplatina/ frasco-amp. c/ 50 mg e 150 mg

### Indicação

Tratamento do câncer de cabeça e pescoço, esôfago, bexiga, câncer cervical, tumores no SNC, tumores de células germinativas, sarcoma osteogênico.

### Contraindicações

Histórico de reação alérgica grave à cisplatina, à carboplatina, a outras formulações que contém platina ou a qualquer componente da formulação, gravidez e lactação.

### Mecanismo de ação

A carboplatina é um agente alquilante que se liga ao DNA produzindo nele ligações cruzadas, interferindo assim na função do DNA.

Dose usual:Crianças.

Tumor sólido: 300-600 mg/m<sup>2</sup> , 1 vez a cada 4 semanas

Tumor cerebral: 175 mg/m<sup>2</sup>, 1 vez/semana por 4 semana a cada 6 meses, seguidas por um período de recuperação de 2 semanas entre os dois ciclos.

Ajuste de dose

Para toxicidade:

Contagem plaquetária < 50.000 células/mm<sup>3</sup> ou contagem absoluta de neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup>: administrar 75% da dose.

No comprometimento renal:

Cl<sub>cr</sub> de referência de 41-59 mL/min: iniciar com 250 mg/m<sup>2</sup> e ajustar as doses subsequentes baseando-se na toxicidade da medula óssea.

Cl<sub>cr</sub> de referência de 16-40 mL/min: iniciar com 200 mg/m<sup>2</sup> e ajustar as doses subsequentes, baseando-se na toxicidade da medula óssea.

Cl<sub>cr</sub> de referência ≤ 15 mL/min: não há diretivas disponíveis.

No comprometimento hepático: não há diretivas disponíveis para ajuste de dose.

Interações:

Aminoglicosídeos aumentam o risco de ototoxicidade e/ou nefrotoxicidade. Risco de aumento da toxicidade quando derivados da Platina (carboplatina, cisplatina) são administrados antes de derivados do Teixo (docetaxel, paclitaxel) em infusões sequenciais.

Reações Adversas

> 10%:

- Endócrinas e metabólicas: hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipocalemia.
- Gastrointestinais: vômito, dor abdominal, náuseas.
- Hematológicas: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, mielossupressão.
- Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina, aumento de TGO
- Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza
- Renais: aumento de BUN, redução do clearance de creatinina
- SNC: dor

1 a 10%:

- Auditivas: ototoxicidade



- Dermatológica: alopecia
- Gastrointestinais: diarreia, constipação, disgeusia, estomatite, mucosite
- Hematológicas: complicações hemorrágicas
- Hepáticas: aumento de bilirrubinas
- Locais: dor no local da injeção
- Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica
- Oculares: distúrbios visuais
- Renais: aumento da creatinina
- SNC: neurotoxicidade

< 1%:

- Anafilaxia, anorexia, AVC, broncoespasmo, embolia, eritema, febre, hipertensão arterial, hipotensão arterial, insuficiência cardíaca, nefrotoxicidade, *rash* cutâneo, urticária.

#### Observações:

A supressão da medula óssea e o vômito estão relacionados à dose; reduzir a dose em pacientes com supressão da medula óssea ou comprometimento da função renal.

### **CICLOFOSFAMIDA**

#### Nome comercial/ Apresentação

Genuxal®/ 10 frasco-amp de 10 mL com 200 mg

1 frasco-amp de 50 mL com 1.000 mg

#### Indicação

Tratamento de linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, leucemia mielógena crônica (LMC), leucemia mielógena aguda (LMA), neuroblastoma, retinoblastoma, rabdomyosarcoma, mieloma múltiplo.

#### Contraindicação

Hipersensibilidade à ciclofosfamida ou a qualquer componente da formulação, gravidez e lactação.

#### Mecanismo de ação

Por ser um agente alquilante, a ciclofosfamida impede a divisão celular por meio da ligação cruzada de filamentos de DNA e da diminuição da síntese de DNA.

#### Dose usual: Crianças

ORAL: 50-100 mg/m<sup>2</sup>/dia como terapia contínua, ou, 400-1.000 mg/m<sup>2</sup> em doses divididas, ao longo de 4-5 dias como terapia intermitente.

I.V.: dose única: 400-1800 mg/m<sup>2</sup> (30-50 mg/kg) por ciclo de tratamento (1-5 dias), o qual pode ser repetido em intervalo de 2-4 semanas.

I.V.: dose diária contínua: 60-120 mg/m<sup>2</sup>/dia (1-2,5 mg/kg)

TMO (transplante de medula óssea) autólogo: Infusão I.V. secundária: 50 mg/kg/dose por 4 dias ou 60 mg/kg/dose por 2 dias. A dose total geralmente é dividida ao longo de 2-4 dias.

### Ajuste de dose:

No comprometimento renal:

Cl<sub>Cr</sub> > 10 mL/min: administrar 100% da dose normal.

Cl<sub>Cr</sub> < 10 mL/min: administrar 75% da dose normal.

No comprometimento hepático: Não há diretrizes de ajuste de dose.

### Interações

Diminui os níveis plasmáticos da digoxina; pode intensificar a atividade de anticoagulantes orais; se administrada com citarabina em doses elevadas, pode acarretar aumento em cardiomiopatia com morte subsequente; se administrada com daunorrubicina ou doxorubicina, podem aumentar a cardiotoxicidade.

O alopurinol pode aumentar a depressão da medula óssea e acarretar elevações significativas de metabólitos citotóxicos da ciclofosfamida.

### Reações Adversas

> 10%:

- Dermatológicas: alopecia
- Endócrinas e metabólicas: esterilidade, interfere na oogênese e na espermatogênese, supressão gonadal
- Gastrointestinais: náuseas, vômito, anorexia, diarreia, estomatite, mucosite
- Geniturinárias: cistite hemorrágica aguda grave
- Hematológicas: trombocitopenia, anemia, leucopenia

1 a 10%:

- Cardiovasculares: rubor facial
- Dermatológicas: *rash* cutâneo
- Renais: síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético, necrose tubular renal.
- Respiratórias: congestão nasal, lacrimejamento, rinorréia, congestão sinusal e espirros durante ou imediatamente após a infusão.

- SNC: cefaléia

< 1%:

- ICC, pneumonite intersticial, fibrose pulmonar, colite hemorrágica, escureciemnto da pele e das unhas das mãos, hepatotoxicidade, hiperuricemia, hipocalemia, icterícia, mal-estar, necrose tubular renal, reações anafiláticas.

- 

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que apresentam maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizado incorretamente.

## **CISPLATINA**

### Nome comercial/ Apresentação

Cisplatyl® / frasco-amp com 10 mg e 50 mg

Platinil®/ frasco-amp com 10 mg e 50 mg

Cisplatex®/ frasco-amp de 20 mL com 10 mg; frasco de 100 mL com 50 mg.

### Indicação

Tratamento do câncer de bexiga; carcinomas adrenocortical; carcinoma da cabeça e pescoço, tratamento de neuroblastoma, osteossarcoma e de células germinativas em crianças.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à cisplatina, a outros componentes que contenham platina ou a qualquer componente da formulação; insuficiência renal preexistente; mielossupressão; comprometimento da audição; gravidez e lactação.

### Mecanismo de ação

Inibe a síntese de DNA pela formação de ligações cruzadas com o DNA, desnatura a hélice dupla, liga-se de forma covalente com as bases do DNA alterando sua função, podendo também ligar-se as proteínas.

### Dose usual: Crianças

Esquema de administração intermitente: 37-75 mg/m<sup>2</sup> 1 vez a cada 2-3 semanas, ou 50-100 mg/m<sup>2</sup> ao longo de 4-6 horas 1 vez a cada 21-28 dias.

Esquema de administração diária: 15-20 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 5 dias a cada 3-4 semanas.

Sarcoma osteogênico ou neuroblastoma: 60-100 mg/m<sup>2</sup> no dia 1 a cada 3-4 semanas.

Tumores cerebrais recorrentes: 60 mg/m<sup>2</sup> 1 vez/dia por 2 dias consecutivos, a cada 3-4 semanas.

Transfusão de medula óssea ou células sanguíneas.: Infusão contínua: Dose alta: 55 mg/m<sup>2</sup>/dia por 72 horas; Dose total: 165 mg/m<sup>2</sup>.

### Ajuste de dose

No comprometimento renal: o fabricante recomenda que ciclos repetidos da cisplatina não sejam utilizados até que a creatinina sérica seja < 1,5 mg/ 100mL, e/ou o BUN (blood urea nitrogen – nitrogênio derivado da uréia sanguínea) seja < 25 mg/ 100 mL. Alguns médicos utilizam a seguinte diretiva:

Kintzel, 1995:

Cl<sub>Cr</sub> 46-60 mL/min: reduzir a dose em 25%

Cl<sub>Cr</sub> 31-45 mL/min: reduzir a dose em 50%

Cl<sub>Cr</sub> < 30 mL/min: considerar o uso de um medicamento alternativo

Aronoff, 1999:

Cl<sub>Cr</sub> 10-50 mL/min: administrar 75% da dose

Cl<sub>Cr</sub> < 10 mL/min: administrar 50% da dose

### Interações:

Pode aumentar a concentração de ácido úrico sanguíneo se tomada concomitantemente com alopurinol, colchicina ou probenecida. Pode reduzir os níveis plasmáticos de fenitoína.

### Reações Adversas

> 10%:

- Auditivas: ototoxicidade
- Dermatológicas: alopecia leve
- Gastrointestinais: náuseas, vômito
- Hematológicas: mielossupressão
- Hepáticas: aumento de enzimas hepáticas
- Renais: nefrotoxicidade (insuficiência renal aguda e crônica)
- SNC: neurotoxicidade

1 a 10%:

- Gastrintestinais: diarreia
- Locais: irritação tissular

< 1%:

- Anemia hemolítica, arritmia, bradicardia, cegueira central, neurite óptica, papiledema, reação anafilática, turvamento da visão, úlceras bucais.

#### Observações:

Na ocorrência de infusões seqüenciais, estudos de observação indicam risco de aumento da toxicidade quando derivados da platina (cisplatina, carboplatina), são administrado antes de derivados do teixo (docetaxel, plaquitaxel). A cisplatina é inativada sistematicamente pelo tiossulfato de sódio e pela amifostina.

## **CITARABINA**

### Nome comercial/ Apresentação

Alexan®/ 10 amp de 5 mL com 100 mg  
2 amp de 10 mL com 500 mg  
1 amp de 20 mL com 1.000 mg

Aracytin®/ frasco-ampola com diluente com 100 mg  
frasco-ampola com 5 mL com 100 mg  
frasco-ampola com 25 mL com 500 mg  
frasco-ampola com 10 mL com 1.000 mg

### Indicação

Tratamento da leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielocítica crônica e linfomas.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à citarabina ou a qualquer componente da formulação, gravidez e lactação.

### Mecanismo de ação

Inibe a síntese do DNA. O grau de citotoxicidade correlaciona-se linearmente com a incorporação ao DNA, por essa razão, a incorporação ao DNA é responsável pela atividade e pela toxicidade do medicamento. A citarabina é específica para a fase S do ciclo celular.

### Dose usual: Crianças

#### Indução da remissão:

I.V.: 100-200 mg/m<sup>2</sup>/dia por 5-10 dias; um segundo ciclo iniciado 2-4 semanas após a terapia inicial, pode ser necessário para alguns pacientes.

INTRATECAL: 5-75 mg/m<sup>2</sup> a cada 2-7 dias até a normalização de achados do SNC (sistema nervoso central), ou dosagem baseada na idade:

< 1 ano: 20 mg

1-2 anos: 30 mg

2-3 anos: 50 mg

>3 anos: 75 mg

#### Manutenção da remissão:

I.V.: 70-200 mg/m<sup>2</sup>/dia por 2-5 dias em intervalos mensais

I.M. ; subcutânea: 1-1,5 mg/ kg, dose única para manutenção em intervalos de 1 a 4 semanas

### Ajuste da dose

No comprometimento hepático: pode ser necessário ajuste de dose, pois a citarabina é parcialmente destoxicada no fígado.

No comprometimento renal: não há diretrizes para ajuste de dose.

### Interações:

Se administrado juntamente com alopurinol, colchicina ou probenecida pode elevar a concentração de ácido úrico no sangue. Em combinação com ciclofosfamida em dose alta de citarabina usada em transplante de medula óssea pode resultar em aumento de cardiomiopatia com morte subsequente.

Diminuição do efeito da gentamicina e flucitosina. Diminuição da absorção do comprimido de digoxina.

### Reações Adversas

#### Frequentes:

- Dermatológicas: *rash* cutâneo
- Gastrointestinais: inflamação anal, ulceração anal, anorexia, diarreia, mucosite, náuseas, vômito
- Hematológicas: mielossupressão, neutropenia, trombocitopenia, anemia, sangramento, leucopenia, megaloblastose, redução de reticulócitos

- Hepáticas: disfunção hepática, aumento de transaminases
- Locais: tromboflebite
- SNC: febre

Menos frequentes:

- Cardiovasculares: dor torácica, pericardite
- Dermatológicas: alopecia, prurido, sardas, ulceração cutânea, urticária
- Gastrointestinais: dor abdominal, dor orofaríngea, esofagite, necrose intestinal, pancreatite, ulceração esofágica
- Geniturinárias: retenção urinária
- Hepáticas: icterícia
- Locais: celulite no local da injeção
- Oculares: conjuntivite
- Renais: disfunção renal
- Respiratórias: dispnéias
- SNC: tontura, cefaleia, toxicidade neural, neurite

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que apresentam maior risco de causar dano significativo ao paciente, quando utilizados incorretamente.

## **CLADRIBINA**

### Nome Comercial/ Apresentação

Leustatin®/ 7 frasco-amp (solução injetável) de 10 mL com 1 mg/mL

### Indicação

Tratamento da leucemia de células pilosa, leucemia linfocítica crônica.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à cladribina OU a qualquer componente da formulação, gravidez e lactação.

### Mecanismo de ação

Cladribina é uma pró-droga que é ativada via fosforilação da deoxicitina cinase, sua forma ativa incorpora-se ao DNA e acarreta ruptura do filamento de DNA e interrupção da sua síntese.

### Dose usual: Crianças

Leucemias agudas: I.V.: 6,2-7,5 mg/m<sup>2</sup>/dia em infusão contínua por 1-5 dias; a dose máxima tolerada foi de 8,9 mg/m<sup>2</sup>/dia.

### Ajuste de dose

Não há indicações da necessidade do ajuste da dose.

### Interações

Não há indicações de interação entre a cladribina e outros fármacos.

### Reações Adversas

> 10%:

- Dermatológicas: *rash* cutâneo
- Gastrointestinais: náuseas, redução do apetite, vômito
- Hematológicas: mielossupressão, neutropenia, anemia, trombocitopenia
- Locais: reações no local da injeção
- Respiratórias: ruídos respiratórios anormais
- SNC: febre, fadiga, cefaleia

1 a 10%:

- Cardiovasculares: edema, taquicardia, trombose
- Dermatológicas: púrpuras, petéquias, eritema, prurido
- Gastrointestinais: diarreia, constipação, dor abdominal
- Locais: flebite
- Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, mialgia, artralgia
- Respiratórias: tosse, sons torácicos anormais, dispneias, epistaxe
- SNC: calafrios, tontura, urticária, síndrome de Stevens-Johnson

< 1%:

- Anemia aplástica, anemia hemolítica, aumento de bilirrubinas, aumento das transaminases, disfunção renal, infecções oportunistas, pancitopenia, paraparesia, pneumonia, síndrome da lise tumoral.

### Observações

Leva em média, quatro meses para produzir a resposta terapêutica, isto é, a ausência de tricócitos na medula óssea e no sangue periférico e a normalização do hemograma. O Institute for Safe Medication Practices (ISMP), inclui este medicamento na lista daqueles que apresentam maior risco de causar dano significativo ao paciente, quando utilizado incorretamente.



## **CLORAMBUCILA**

### Nome comercial / apresentação

Leukeran ®/ 50 comprimidos de 2 mg

### Indicação

Tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC), linfoma de Hodgkin e não Hodgkin.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à clorambucila ou aos componentes da fórmula; hipersensibilidade a agentes alquilantes (pode apresentar hipersensibilidade cruzada); gravidez e lactação.

### Mecanismo de ação

Interfere na replicação do DNA e na transcrição do RNA pela alquilação e ligação cruzada dos filamentos de DNA.

### Dose usual: Crianças

- Esquemas curtos ou gerais: 0,1 – 0,2 mg/kg/dia por 3-6 semanas OU terapia de manutenção: 0,03 – 0,1 mg/kg/dia.
- Leucemia Linfocítica Crônica (LLC):
- Esquema bissemanal: Inicial: 0,4 mg/kg/dose a cada 2 semanas; aumentar a dose em 0,1 mg/kg a cada 2 semanas até haver resposta e/ou mielossupressão.
- Esquema mensal: Inicial: 0,4 mg/kg; aumentar a dose em 0,2 mg/kg a cada 4 semanas até haver resposta e/ou mielossupressão.
- Linfoma Hodgkin: 0,2 mg/kg/dia
- Linfoma não Hodgkin: 0,1 mg/kg/dia

### Ajuste de dose

Para toxicidade:

Reações cutâneas: suspender tratamento.

Hematológicas: neutropenia persistente, trombocitopenia e/ou linfocitose: não ultrapassar 0,1 mg/kg/dia.

Quimioterapia e radioterapia concomitante ou nas 4 semanas seguintes: iniciar o tratamento cuidadosamente; reduzir a dose; monitorizar atentamente ( a dose usual pode ser utilizada quando a radioterapia for de pequenas doses de radiação paliativa sobre pontos isolados distantes da medula óssea).

No comprometimento hepático: a clorambucila é metabolizada hepaticamente em metabólitos ativos e inativos; o ajuste da dose pode ser necessário em pacientes com comprometimento hepático.

### Interações

Evitar a administração da clorambucila com vacinas que contenham microrganismos vivos.

### Reações Adversas

- Dermatológicas: edema angioneurótico, hipersensibilidade cutânea, *rash* cutâneo, urticaria e raramente síndrome de Stevens-Johnson.
- Endócrinas e metabólicas: amenorreia, infertilidade, síndrome da secreção inadequada de hormônios antidiurético.
- Gastrointestinais: diarreia, náuseas, ulceração oral, vômitos, todos infrequentemente.
- Hematológicas: neutropenia, anemia, insuficiência da medula óssea (irreversível), leucemia (secundária), linfopenia, mielossupressão, pancitopenia, trombocitopenia.
- Hepáticas: icterícia, hepatotoxicidade.
- Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica e raramente: espasmos musculares, mioclonia, paresia flácida, tremores.
- Respiratórias: fibrose pulmonar, pneumonia intersticial.
- SNC: alucinações, agitação, ataxia, confusão mental, crises convulsivas focais ou generalizadas (sintomas raramente encontrados).

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que apresentam maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente.

## **DACARBAZINA**

### Nome comercial / Apresentação

Dacarb®/ frasco - ampola 100 e 200 mg

Evodazin®/ frasco – ampola 100 e 200 mg (pó liofilizado para injeção I.V)

### Indicação

Tratamento do melanoma maligno, linfoma de Hodgkin, sarcoma de tecido mole, rabdomyosarcoma, carcinoma de células de ilhota pancreática, carcinoma medular de tireoide e neuroblastoma.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à dacarbazina ou a qualquer componente da formulação.

### Mecanismo de ação

É um agente alquilante que forma íons metilcarbônio que atacam grupos nucleofílicos no DNA; forma ligações cruzadas de filamentos de DNA, acarretando inibição da síntese de DNA, RNA e proteínas.

### Dose usual: Crianças

Consultar protocolos individuais. Alguns esquemas de administração incluem:

Intra-tecal: 50 – 400 mg/m<sup>2</sup> por 5-10 dias

Linfoma de Hodgkin: 375 mg/m<sup>2</sup>, nos dias de 1 e 15, a cada 4 semanas OU 100 mg/m<sup>2</sup>/dia por 5 dias.

Melanoma metastático: (isoladamente ou em combinação com outros agentes alquilantes): 150-250 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1-5 a cada 3-4 semanas OU 850 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas.

### Ajuste de dose

No comprometimento renal: alguns médicos utilizam as seguintes diretrizes Kintzel, 1995:

Cl<sub>cr</sub> 46-60 mL/min: administrar 80% da dose

Cl<sub>cr</sub> 31-45 mL/min: administrar 75% da dose

Cl<sub>cr</sub> < 30 mL/min: administrar 70% da dose

No comprometimento hepático: Pode causar hepatotoxicidade, necessário monitoramento atento dos sinais de toxicidade.

### Interações

Interação sobre o Citocromo P450:

Inibidores da CYP1A2, como por exemplo: cetoconazol, ciprofloxacino, fluvoxamina, rofecoxibe, podem aumentar os níveis e efeitos da dacarbazina.

Inibidores da CYP 2E1, como por exemplo: dissulfiram, isoniazida e miconazol, podem aumentar os níveis e efeitos da dacarbazina.

Indutores da CYP1A2, como por exemplo: carbamazepina, fenobarbital e rifampicina, podem reduzir os níveis e efeitos da dacarbazina.

Interação com fitoterápicos e suplementos nutricionais: evitar angélica chinesa e erva-de-são-joão.

### Reações Adversas

> 10%:

- Gastrointestinais: (> 90%) náuseas e vômitos, diarreia
- Hematológicas: leucopenia, mielossupressão, trombocitopenia
- Locais: dor no local da infusão

1 a 10%:

- Dermatológicas: alopecia, fotossensibilidade, *rash* cutâneo
- Gastrointestinais: anorexia, sabor metálico

< 1%:

- Aumento de enzimas hepáticas (passageiro), cefaléia, diarreia, eosinofilia, necrose hepática, parestesia, reações anafiláticas.

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) incluiu este medicamento na lista daqueles que apresentam maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente.

## **DACTINOMICINA**

Nome comercial / Apresentação

Bioact-D®/ 12 amp. De 5 mL com 0,5 mg

Cosmegen®/ frasco-ampola com 0,5 mg

Dactinomicina®/ 12 amp de 5 mL com 500 µg

### Indicação

Tratamento de tumores de testículo, melanoma, coriocarcinoma, tumor de Wilms, neuroblastoma, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, sarcoma botrióide e sarcoma de tecido mole.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à dactinomicina ou a qualquer componente da formulação; pacientes com varicela ou herpes-zóster concomitante ou recente; evitar uso em bebês abaixo de 6 meses de vida.

### Mecanismo de ação

Liga-se a porção guanina do DNA, intercalando-se entre pares de bases guanina e citosina, inibindo a síntese de DNA, RNA e proteínas.

### Dose usual: Crianças

Acima de 6 meses:

I.V.: 15 mcg/kg/dia OU 400-600 mcg/kg/dia por 5 dias a cada 3-6 semanas.

Tumor de Wilms, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing: 15 mcg/kg/dia por 5 dias (em vários esquemas combinados).

### Ajuste de dose

No comprometimento renal, não há necessidade de ajuste.

### Interações

Evitar a administração da dactinomicina com vacinas com organismos vivos; reduzem-se níveis e efeitos se administrada juntamente com vacinas com vírus mortos.

Se administrada concomitantemente com medicamentos que causam discrasias sanguíneas, podem aumentar seus efeitos leucopênicos e/ou trombocitopênicos.

Se administrada com doxorubicina pode aumentar a cardiotoxicidade.

### Reações Adversas

- Dermatológicas: acnes, alopecias, aumento da pigmentação, descamação ou eritema da pele previamente irradiada, erupções cutâneas, quelite.
- Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia, retardo do crescimento.
- Gastrointestinais: anorexia, diarreia, disfagia, dor abdominal, esofagite, estomatite, faringite, mucosite, náuseas, proctite, ulceração e vômito.
- Hematológicas: agranulocitose, anemia, anemia aplástica, leucopenia, mielossupressão, pancitopenia, reticulocitopenia, trombocitopenia.
- Hepáticas: alteração de provas da função hepática, ascite, doença veno-oclusiva, hepatite, hepatomegalia, hepatotoxicidade, insuficiência hepática.
- Locais: dor, edema, epidermólise, eritema, necrose tissular e ulceração.
- Neuromusculares e esqueléticas: mialgia.
- Renais: anormalidade da função renal.
- Respiratória: pneumonite.
- SNC: fadiga, febre, letargia, mal-estar.

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que apresentam maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente.

## **DAUNORRUBICINA**

### Nome comercial / Apresentação

Daunoblastina®/ frasco-ampola com 20 mg

Daunoxome®/ frasco de 25 mL com 50 mg

### Indicação

Tratamento da leucemia linfocítica aguda (LLA) e da leucemia não linfocíticas agudas (LNLA); linfoma de Hodgkin; neuroblastoma; sarcoma de Ewing e tumor de Wilms.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à daunorrubicina ou a qualquer componente da formulação, supressão de medula óssea preexistente, insuficiência cardíaca compensada (ICC), arritmias, gravidez e lactação.

### Mecanismo de ação

Inibe a síntese de DNA e RNA pela intercalação entre pares de bases de DNA e obstrução estérica, inibição da reparação do DNA, o que pode acarretar bloqueio da síntese de DNA e RNA e fragmentação do DNA.

### Dose usual: Crianças

Terapia combinada para a LLA: Indução da remissão: 25-45 mg/m<sup>2</sup> no primeiro dia de cada semana por 4 ciclos ou 30-45 mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 dias.

Terapia combinada da LMA: Indução: Infusão I.V. contínua 30-60 mg/m<sup>2</sup>/dia nos dias 1-3 do ciclo.

Nota: em crianças menores de 2 anos ou menores que 0,5 m<sup>2</sup>, a daunorrubicina deve ser baseada no peso (mg/kg): 1 mg/kg por protocolo dependendo da frequência no esquema empregado.

### Ajuste de dose

No comprometimento renal:

Cl<sub>cr</sub> < 10 mL/min: administrar 75% da dose normal

Creatinina sérica > 3 mg/dL: administrar 50% da dose normal

No comprometimento hepático:

Bilirrubinas séricas 1,2-3 mg/dL ou TGO 60-180 UI: reduzir a dose para 75%

Bilirrubinas séricas 3,1-5 mg/dL ou TGO > 180 UI: reduzir a dose para 50%

Bilirrubinas séricas > 5 mg/dL: não utilizar

### Interações

Pode apresentar possíveis infecções após administração de vacinas com organismos vivos em pacientes que fazem uso de imunossupressores.

Pode elevar a concentração sérica de ácido úrico nos pacientes tratados concomitantemente com alopurinol, colchicina ou probenecida.

Medicamentos que causam discrasias sanguíneas podem aumentar seus efeitos leucopênicos e/ou trombocitopênicos.

Doxorrubicina aumenta o risco de cardiotoxicidade a pacientes que foram tratados anteriormente com daunorrubicina.

### Reações Adversas

> 10%

- Cardiovasculares: anormalidades eletrocardiográficas passageiras, geralmente assintomática e autolimitantes.
- Dermatológicas: alopecia (reversível), hipersensibilidade da pele irradiada.
- Gastrointestinais: estomatite, náuseas ou vômito leve.
- Geniturinárias: alteração da cor da urina (vermelha).
- Hematológicas: mielossupressão, leucopenia, trombocitopenia e anemia.

1 a 10%

- Cardiovasculares: insuficiência cardíaca congestiva.
- Dermatológicas: alteração da cor da saliva, do suor e das lágrimas, inflamação cutânea no local da injeção.
- Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia.
- Gastrointestinais: diarreia, dor abdominal, ulceração GI

< 1%

- Reação anafilactóide, aumento de bilirrubinas, hepatite, infertilidade, infarto do miocárdio, miocardite, leucemia secundária, *rash* cutâneo, esterilidade, hipersensibilidade sistêmica, aumento das transaminases.

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que apresentam maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente.

A dose cumulativa não deve ser superior a 300 mg/m<sup>2</sup> em crianças maiores de 2 anos; doses máximas cumulativas para crianças menores são desconhecidas.

Não destinado a administração intramuscular ou subcutânea.

### **DOCETAXEL**

Nome comercial / Apresentação

Docetaxel®/ frasco de 0,5 mL com 20 mg + diluente de 1,5 mL (solução injetável)

frasco de 2 mL com 80 mg + diluente de 6 ml (solução injetável)

Taxotere®/ 1 frasco-ampola de 0,5 mL com 20 mg

1 frasco-ampola de 2,0 mL com 80 mg

### Indicação

Tratamento do câncer pulmonar de células não pequenas localmente avançado ou metastático; tratamento adenocarcinoma gástrico avançado; câncer de células escamosas de cabeça e pescoço.

### Contraindicação

Hipersensibilidade ao docetaxel ou a qualquer componente da formulação; hipersensibilidade prévia a medicamentos contendo polissorbato 80; supressão de medula óssea preexistente; gravidez e lactação.

### Mecanismo de ação

O docetaxel promove a formação de microtúbulos a partir de dímeros da tubulina e inibe a despolimerização da tubulina, isso ocasiona a inibição da síntese de DNA, RNA e de proteínas.

### Dose usual: Crianças

Crianças a partir dos 16 anos: infusão I.V consultar protocolos individuais.

Câncer pulmonar de células não pequenas: I.V 75 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas.

Adenocarcinoma gástrico: 5 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas (em combinação com cisplatina e fluoruracila).



Câncer de cabeça e pescoço: 75 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas (em combinação com cisplatina e fluoruracila) por 4 ciclos de tratamento, seguida de radioterapia.

### Ajuste de dose

Para toxicidade:

Câncer pulmonar de células não pequenas:

Monoterapia: pacientes com dose inicial de 75 mg/m<sup>2</sup> devem fazer uso até haver resolução da toxicidade; em seguida reiniciar com 55 mg/m<sup>2</sup>; suspender o medicamento em pacientes que apresentam neuropatia periférica de grau  $\geq 3$ .

Terapia combinada: pacientes com dose inicial de 75 mg/m<sup>2</sup> devem ter a dose reduzida para 65 mg/m<sup>2</sup> nos ciclos subsequentes; se for necessário outro ajuste a dose pode ser reduzida para 50 mg/m<sup>2</sup>.

Câncer gástrico, câncer de cabeça e pescoço:

A cisplatina pode exigir reduções da dose/retardamento da terapia para neuropatia periférica, ototoxicidade e/ou nefrotoxicidade.

Para complicações neutropênicas, reduzir a dose para 60 mg/m<sup>2</sup>. Para complicações neutropênicas em ciclos subsequentes, reduzir a dose para 45 mg/m<sup>2</sup>.

Pacientes que apresentam trombocitopenia grau 4, reduzir a dose para 60 mg/m<sup>2</sup>.

Suspender terapia caso as toxicidades sejam persistentes.

No comprometimento hepático:

Especificamente para adenocarcinoma gástrico:

TGO/TGP > 2,5 até  $\leq 5$  vezes o limite normal superior e fosfatase alcalina  $\leq 2,5$  vezes o limite normal superior: reduzir a dose em 20%.

TGO/TGP > 1,5 a  $\leq 5$  vezes o limite normal superior e fosfatase alcalina > 2,5 até  $\leq 5$  vezes o limite normal superior: reduzir a dose em 20%.

TGO/TGP > 5 vezes o limite normal superior e/ou fosfatase alcalina > 5 vezes o limite normal superior: suspender o uso.

### Interações

Interação sobre o Citocromo P450

Inibidores da CYP3A4, como por exemplo, antifúngicos azólicos, diclofenaco, doxicilina, eritromicina, imatinibe, propofol, podem aumentar os níveis / efeitos do docetaxel.

Indutores da CYP3A4, como por exemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, nevirapina, rifamicinas, podem diminuir os níveis / efeitos do docetaxel.

Fitoterápicos e suplementos nutricionais, como por exemplo, erva-de-são-joão podem diminuir os níveis de docetaxel.

### Reações Adversas

> 10%

- Cardiovasculares: retenção hídrica.
- Dermatológicas: alopecia, eventos cutâneos, distúrbios ungueais.
- Gastrointestinais: estomatite, diarreia, náuseas, vômitos.
- Hematológicas: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, neutropenia febril.
- Hepáticas: aumento de transaminases.
- Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, mialgia.
- Respiratórias: eventos pulmonares.
- SNC: eventos neurosensoriais, febre, eventos neuromotores.

1 a 10%

- Cardiovasculares: redução da fração de ejeção ventricular esquerda, hipotensão arterial.
- Dermatológicas: *rash* cutâneo ou eritema.
- Gastrointestinais: perversão do paladar.
- Hepáticas: aumento de bilirrubinas, aumento da fosfatase alcalina.
- Locais: reação no local da infusão, como: hiperpigmentação, inflamação, hiperemia, ressecamento, flebite, edema venal.
- Neuromusculares e esqueléticas: artralgia.
- Oculares: epífora associada à estenose canalicular.

< 1%

- Angina, choque anafilático, broncoespasmo, crises convulsivas, derrame pleural, dor torácica, edema pulmonar, episódios hemorrágicos, insuficiência cardíaca, lúpus eritematoso sistêmico, perda auditiva, perda da consciência, síncope, sepse, trombose venosa profunda, ulcera duodenal.

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que apresentam maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente.

É necessário a pré-medicação com corticosteroides orais, para que se diminua a incidência e a gravidade da retenção hídrica, bem como a gravidade de reações de hipersensibilidade.

### **DOXORRUBICINA**

Nome comercial / Apresentação:

Rubex®/ frasco-amp. com 10, 50 e 100 mg

Cloridrato de doxorubicina®/ frasco-amp. com 50 e 100 mg

### Indicação

Tratamento de leucemias; linfoma de Hodgkin e não Hodgkin; mieloma múltiplo; sarcoma ósseo e não ósseo; carcinoma de pescoço e cabeça; sarcoma de Ewing; tratamento do tumor de Wilms.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à doxorubicina ou a qualquer componente da formulação, gravidez, lactação, arritmias, ICC (insuficiência cardíaca compensada), supressão da medula óssea preexistente.

### Mecanismo de ação

Inibe a síntese de DNA e RNA, também age como potente quelante do ferro; o complexo ferro-doxorubicina pode ligar-se ao DNA e a membranas celulares e produzir radicais livres que, imediatamente, fazem clivagem do DNA e de membranas celulares.

### Dose usual: Crianças

I.V.: de 35-75 mg/m<sup>2</sup>, dose única, repetindo a cada 21 dias, ou, de 20-30 mg/m<sup>2</sup>, 1 vez/semana, ou, 60-90 mg/m<sup>2</sup>, administrados sob forma de infusão contínua, ao longo de 96 horas a cada 3-4 semanas.

### Ajuste de dose:

No comprometimento hepático:

\*TGP/TGO 2-3 vezes o limite normal superior: administrar 75% da dose,

\*TGP/TGO > 3 vezes o limite normal superior ou bilirrubinas séricas de 1,2-3 mg/dL (20-51 µmol/L): administrar metade da dose,

\*Bilirrubinas séricas de 3,1-5 mg/dL (51-85 µmol/L): administrar 25% da dose,

\*Bilirrubinas séricas > 5 mg/dL (85 µmol/L): não administrar.

### Interações:

A ciclosporina pode aumentar os níveis de doxorubicina, aumentando a toxicidade hematológica ou podendo induzir ao coma ou crises convulsivas. A ciclofosfamida aumenta a toxicidade cardíaca da doxorubicina; a mercaptopurina aumenta a toxicidade da doxorubicina. Outros medicamentos hepatotóxicos podem aumentar o risco de toxicidade.

### Reações Adversas

> 10%

- Cardiovasculares: edema periférico.
- Dermatológicas: alopecia, eritrodisestesia palmo-plantar ou síndrome mão-pé, *rash* cutâneo.
- Gastrointestinais: estomatite, vômito, náuseas, constipação, anorexia, diarreia, dispepsia, obstrução intestinal.
- Hematológicas: mielossupressão, neutropenia, trombocitopenia, anemia.
- Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, dor, dorsalgia, lombalgia.
- Respiratórias: faringite, dispneias.
- SNC: febre, cefaleia, dor.

1 a 10%

- Cardiovasculares: dor torácica, edema, hipotensão arterial, taquicardia, parada cardíaca, vasodilatação.
- Dermatológicas: ressecamento da pele, acne, alteração da cor da pele, dermatite, equimose, furunculose, prurido, *rash* cutâneo maculopapular, *rash* cutâneo vesículo-bolhoso.
- Endócrinas e metabólicas: desidratação, hiperbilirrubinemia, hiperglicemia, hipocalcemia, hipocalemia.
- Gastrointestinais: ascite, caquexia, disfagia, esofagite, flatulência, glossite, sangramento retal, ulceração bucal, xerostomia.
- Geniturinárias: dor pélvica, incontinência urinária, leucorréia, poliúria, sangramento vaginal, urgência miccional.
- Hematológicas: aumento do tempo de protrombina, hemólise.
- Hepáticas: aumento do TGP.
- Locais: flebite
- Neuromusculares e esqueléticas: parestesia, artralgia, fraturas patológicas, mialgia, neuralgia, neuropatia.
- Oculares: conjuntivite, retinite, ressecamento dos olhos.
- Renais: albuminúria, hematúria.
- Respiratórias: apnéia, aumento da tosse, derrame pleural, epistaxe, pneumonia, rinite, sinusite.
- SNC: agitação, ansiedade, calafrios, confusão mental, depressão, insônia, tontura, vertigem.

< 1%

- Abscesso, arritmia ventricular, asma, cardiomegalia, cegueira, colite, derrame pericárdico, diabetes melito, enxaqueca, glicosúria, hemorragia,

insuficiência hepática, insuficiência renal, necrose cutânea, pancreatite, reação anafilática, síncope, sepse, síndrome cerebral aguda.

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que podem apresentar maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente. Os efeitos da doxorubicina podem ser diminuídos por: aminoglutetimida, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, nafcilina, nevirapina, rifamicina e outros indutores da CYP3A4.

## **ETOPOSÍDEO**

### Nome comercial / Apresentação

Cytosafe Etoposido®/ 10 frasco-ampola com 5 mL com 100 mg

Etopos®/ 10 e 20 cápsulas x 50 mg  
10 cápsula x 100 mg

Etoposido®/ 10 frasco-ampola com 100 mg

Etoposido Asta Médica®/ 20 cápsulas x 50 mg  
10 cápsulas x 100 mg  
10 frasco-ampola de 5 mL com 100 mg

Etoposido® injetável/ frasco-ampola de 5,8 e 25 mL com 25 mg/mL

Evoposdo®/ ampola de 5 mL x 20 mg

Nexvep®/ frasco-ampola com 100 mg

Vepesid®/ 10 frasco-ampola com 100 mg  
10 cápsulas x 100 mg  
20 cápsulas x 50 mg

### Indicação

Tratamento de câncer da bexiga; de rabdomiossarcoma; tumor de Wilms; tratamento isolado ou em combinação com outros agentes de linfomas de Hodgkin e não Hodgkin; sarcoma de Ewing; leucemia mielócítica aguda.

### Contraindicação

Hipersensibilidade ao etoposídeo ou a qualquer componente da formulação, gravidez e lactação.

### Mecanismo de ação

O etoposídeo retarda o trânsito de células por meio da fase S e retém células na fase G2 inicial. Pode inibir o transporte mitocondrial ao nível da NADH desidrogenase ou inibir a captação de nucleosídeos pelas células HeLa. É um inibidor da topoisomerase II e pode causar rupturas nos filamentos do DNA.

### Dose usual: Crianças

I.V.: 60-120 mg/m<sup>2</sup>/dia por 3-5 dias a cada 3-6 semanas

LMA:

Indução da remissão: 150 mg/m<sup>2</sup>/dia por 2-3 dias durante 2-3 ciclos

Intensificação ou consolidação: 250 mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 dias, ciclos 2-5

Tumor cerebral: 150 mg/m<sup>2</sup>/dia nos dias 2 e 3 do ciclo de tratamento

Neuroblastoma: 100 mg/m<sup>2</sup>/dia, ao longo de 1 hora, nos dias 1-5 do ciclo; repetir o ciclo a cada 4 semanas.

### Ajuste de dose

No comprometimento renal:

Cl<sub>cr</sub> 15-50 mL/min: administrar 75% da dose normal

Cl<sub>cr</sub> < 15 mL/min: considerar maiores reduções de dose

Aronoff, 1999 sugere:

Cl<sub>cr</sub> 10-50 mL/min: administrar 75% da dose normal

Cl<sub>cr</sub> < 10 mL/min: administrar 50% da dose normal

No comprometimento hepático: não há diretrizes de ajuste de dose aprovada pelo FDA, alguns médicos seguem os seguintes ajustes:

King, 2001:

Bilirrubinas de 2,5-5,2 mg/dL OU TGO ou TGP > 180 unidades/ litro: reduzir a dose em 50%.

Koren, 1992:

Bilirrubinas de 2,5-5,1 mg/dL OU TGO > 180 unidades/L: reduzir a dose em 50%.

Perry, 1982:

Bilirrubinas de 1,5-3 mg/dL OU TGO de 60-180 unidades/L: reduzir a dose em 50%.

Bilirrubinas > 3 mg/dL OU TGO > 180 unidades/L: não administrar.

### Interações

A ciclosporina pode aumentar os níveis de etoposídeo; considerar redução da dose em 50%. O etoposídeo pode aumentar os efeitos e toxicidade da varfarina.

Inibidores da CYP3A4, como por exemplo: claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, ertitromicina, imatinibe, propofol, verapamil, podem aumentar os níveis e efeitos do etoposídeo.

Barbituratos e fenitoína podem diminuir seus níveis e efeitos.

Os indutores da CYP3A4, como por exemplo: carbamazepina, fenobarbital, nevirapina, rifamicina, podem diminuir os níveis ou efeitos do etoposídeo.

### Reações Adversas

> 10%

- Dermatológicas: alopecia
- Endócrinas e metabólicas: insuficiência ovariana, amenorreia
- Gastrointestinais: náuseas, vômitos, anorexia, diarreia, mucosite e esofagite.
- Hematológicas: leucopenia, trombocitopenia.

1 a 10%

- Cardiovasculares: hipotensão arterial
- Gastrointestinais: estomatite, dor abdominal
- Hepáticas: toxicidade hepática
- Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica.

< 1%

- Acidose metabólica, cefaleia, cegueira, cianose, diaforese, dorsoalgia, lombalgia, edema facial, fadiga, hiperpigmentação, ICC, infarto do miocárdio, prurido, *rash* cutâneo, taquicardia.

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que apresentam maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente. A disfunção hepática pode reduzir o metabolismo e aumentar a toxicidade do etoposídeo ( Donelli, 1998).

### **FLUDARABINA**

#### Nome comercial / Apresentação

Fludara®/ 5 frasco-ampola 50 mg

#### Indicação

Tratamento de leucemias agudas, linfoma não Hodgkin, leucemia linfocítica crônica de células B.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à fludarabina ou a qualquer componente da formulação, anemia hemolítica descompensada, gravidez e lactação.

### Mecanismo de ação

Inibe a síntese de DNA pela inibição da DNA polimerase, da ribonucleotídeo redutase e da DNA primase.

### Dose usual: Crianças

Leucemias agudas: bolus de 10 mg/m<sup>2</sup> ao longo de 15 minutos, seguido por infusão contínua de 30,5 mg/m<sup>2</sup>/dia por 5 dias OU bolus de 10,5 mg/m<sup>2</sup> ao longo de 15 minutos, seguido por 30,5 mg/m<sup>2</sup>/dia por 48 horas.

Tumores sólidos: bolus de 9 mg/m<sup>2</sup> seguido por infusão contínua de 27 mg/m<sup>2</sup>/dia por 5 dias.

### Ajuste de dose

Não há indicações da necessidade do ajuste da dose.

### Interações

O uso concomitante com pentostatina pode ocasionar toxicidade pulmonar grave e até mesmo fatal.

### Reações Adversas

> 10%

- Cardiovasculares: edema
- Dermatológicas: *rash* cutâneo
- Gastrointestinais: náusea, vômito, anorexia, diarreia, sangramento GI.
- Geniturinária: infecção do trato urinário.
- Hematológicas: mielossupressão, neutropenia, trombocitopenia.
- Neuromusculares de esqueléticas: fraqueza, mialgia, parestesia.
- Oculares: distúrbio visual.
- Respiratório: tosse, pneumonia, dispneia, infecção das vias aéreas superiores.
- SNC: febre, fadiga, dor, calafrios.



1 a 10%

- Auditivas: perda da audição
- Cardiovasculares: angina, arritmia, infarto do miocárdio, taquicardia supraventricular, flebite, trombose venosa profunda, aneurisma, ataque isquêmico passageiro.
- Dermatológicas: alopecia, prurido, seborreia.
- Endócrinas e metabólicas: hiperglicemia, desidratação.
- Gastrointestinais: estomatite, esofagite, mucosite, constipação, disfagia.
- Geniturinárias: disúria, hesitação miccional.
- Hematológicas: hemorragias
- Hepáticas: colelitíase, provas de função hepáticas anormais, insuficiência hepática.
- Neuromusculares e esqueléticas: osteoporose, artralgia.
- Renais: hematúria, insuficiência renal, provas de função renal anormais, proteinúria.
- Respiratórias: faringite, pneumonite alérgica, hemoptise, sinusite, bronquite, epistaxe, hipóxia.
- SNC: mal-estar, cefaleia, distúrbios do sono, atividade mental comprometida, depressão, síndrome cerebelar.

< 1%

- Acidose metabólica, anemia hemolítica auto-imune, coma, confusão mental, derrame pericárdico, diplopia, eosinofilia, fibrose pulmonar, fotofobia, hemorragia pulmonar, infecção oportunista, infiltração pulmonar, insuficiência respiratória, turvamento da visão.

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que apresentam maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente.

### **HIDROXIURÉIA ( HIDROXICARBAMIDA)**

#### Nome comercial / Apresentação

Hydrea®/ 100 cápsulas x 500 mg.

#### Indicação

Tratamento de melanoma, leucemia mielocítica crônica refratária, agente radiosensibilizante no tratamento do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (excluindo câncer de lábios).

### Contraindicação

Hipersensibilidade à hidroxíúreia ou a qualquer componente da formulação; anemia grave; supressão grave da medula óssea; contagem leucocitária  $< 2.500/\text{mm}^3$  ou contagem plaquetária  $< 100.000/\text{mm}^3$ ; gravidez e lactação.

### Mecanismo de ação

Acredita-se que interfere na síntese do DNA, durante a fase S da divisão celular, sem interferir na síntese de RNA; inibe a ribonucleosídeo difosfato redutase, impedindo a conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos.

### Dose usual: Crianças

Inicial: 10-20 mg/kg/dia, 1 vez/dia; ajustar a dose conforme a resposta hematológica.

### Ajuste de dose

No comprometimento renal:

$\text{Cl}_{\text{cr}}$  10-50 mL/min: administrar 50% da dose normal.

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 10$  mL/min: administrar 20% da dose normal.

Hemodiálise: administrar a dose após a sessão nos dias de diálise.

### Interações

A hidroxíúreia pode aumentar a toxicidade da didanosina, um antirretroviral utilizado no tratamento da AIDS.

### Reações Adversas

- Cardiovasculares: edemas
- Dermatológicas: alopecia, atrofia cutânea, atrofia ungueal, câncer de pele, descamação, eritema facial, gangrena, hiperpigmentação, *rash* cutâneo.
- Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia
- Gastrointestinais: anorexia, constipação, diarreia, estomatite, náuseas, pancreatite, vômito.
- Hematológicas: citopenias persistentes, eritropoese megaloblástica, hemólise, macrocitose, mielossupressão, trombocitopenia, anemia.
- Hepáticas: hepatotoxicidade, aumento das enzimas hepáticas.
- Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, neuropatia periférica
- Renais: aumento da creatinina, aumento de BUN (nitrogênio derivado da ureia sanguínea)
- Respiratórias: dispneias, fibrose pulmonar, infiltrados pulmonares difusos agudos.
- SNC: alucinações, calafrios, cefaleia, crises convulsivas, desorientação, febre, mal-estar, sonolência, tontura.

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que apresentam maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente.

## **IDARRUBICINA**

### Nome comercial/ Apresentação:

Zavedos®/ frasco-amp. com 5 e 10 mg / 1cáps. X 5,10e 25 mg.

### Indicação

Tratamento de leucemias agudas (leucemia mielógena aguda – LMA, leucemia não linfoblástica aguda – LNLA, leucemia linfocítica aguda – LLA), tratamento de mielodisplásicas.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à idarrubicina ou a qualquer componente da formulação, à outras antraciclinas. Também contraindicado quando níveis de bilirrubinas > 5 mg/dL.

### Mecanismo de ação

Intercala-se entre os pares de bases do DNA e inibe a síntese deste, interage com as RNA-polimerases e inibe a topoisomerase II.

### Dose usual: Crianças

I.V.: leucemia: 10-12 mg/m<sup>2</sup>/dia por 3dias a cada 3 semanas.  
Tumores sólidos: 5 mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 dias a cada 3 semanas.

### Ajuste de dose

No comprometimento renal:

Creatinina sérica ≥ 2 mg/dL: administrar 75% da dose.

No comprometimento hepático:

Bilirrubinas: 1,5-5,0 mg/dL ou TGO: 60-180 UI/L: administrar 50% da dose normal.

Bilirrubinas > 5,0 mg/dL: não administrar.

### Interações

Não deve ser misturada com heparina, pois pode formar precipitado, possibilidade de infecção após a administração de vacinas com organismos vivos em paciente que fazem uso de imunossupressores.

### Reações Adversas

> 10%

- Cardiovasculares: anormalidades eletrográficas passageiras, ICC, geralmente assintomática e autolimitada, relacionada com a dose.
- Dermatológicas: alopecia, *rash* cutâneo, sensibilidade da pele irradiada, urticária.
- Gastrointestinais: náuseas, vômitos, hemorragia GI, diarreia, estomatite.
- Geniturinária: alteração da cor da urina (amarelo-escuro).
- Hematológicas: mielossupressão, principalmente leucopenia; trombocitopenia, anemia.
- Hepáticas: aumento de bilirrubinas e das transaminases.
- Locais: estrias eritematosa, necrose tissular no local do extravasamento.
- SNC: cefaleia.

1 a 10%

- Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica
- SNC: crises convulsivas.

< 1%

- Hiperuricemia

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que podem apresentar maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente. Pode causar toxicidade miocárdica (ICC, arritmias, ou miocardiopatias).

## **IFOSFAMIDA**

### Nome comercial / Apresentação

Holoxane®/ 10 frasco-amp. x 0,5,1 e 2 g

Ifosfamida®/ 10 comprimidos x 500 e 1.000 mg.

### Indicação

Tratamento de cânceres de bexiga, pâncreas, pulmões, linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, leucemia linfocítica, aguda, sarcoma de Edwing, osteosarcoma e sarcoma de tecidos moles.

### Contraindicação

Gravidez, lactação, pacientes com depressão grave da medula óssea, hipersensibilidade aos componentes da formulação.

### Mecanismo de ação

Causa ligação cruzada de filamentos de DNA, inibindo a síntese protéica e de DNA.

### Dose usual: Crianças

1.200-1.800 mg/m<sup>2</sup>/dia por 3-5 dias a cada 21-28 dias, ou 5 g/m<sup>2</sup> 1 vez a cada 21-28 dias, ou 3 g/m<sup>2</sup>/dia por 2 dias a cada 21-28 dias.

### Ajuste de dose

No comprometimento renal: publicações recomendam redução da dose entre 20 e 30%.

No comprometimento hepático: TGO > 300 ou bilirrubinas > 3 mg/dl, diminuir a dose em 75%.

### Interações

Interagem sobre o Citocromo P450

Inibidores da CYP2A6, como por exemplo: isoniazida e miconazol, podem aumentar os níveis e efeitos da ifosfamida.

Inibidores da CYP2C19, como por exemplo: fluconazol, omeprazol, fluvoxamina, podem aumentar os níveis e efeitos da ifosfamida.

Inibidores da CYP3A4, como por exemplo: claritomicina, diclofenaco, doxicilina, eritromicina, imatinibe, propofol, podem aumentar os níveis e efeitos da ifosfamida.

Fitoterápicos e suplementos nutricionais como a erva-de-são-jão podem diminuir os níveis da ifosfamida.

### Reações Adversas

> 10%

- Dermatológicas: alopecia

- Endócrinas e metabólicas: acidose metabólica
- Gastrointestinais: náusea, vômito.
- Hematológicas: mielossupressão, leucopenia, trombocitopenia
- Renais: hematúria
- SNC: toxicidade ao SNC ou encefalopatia, sonolência, agitação, delírio, psicose depressiva, paralisia.

1 a 10%

- Hepáticas: aumento de bilirrubinas, disfunção hepática, aumento de transaminases.
- Locais: flebite
- Renais: comprometimento renal.
- SNC: febre

< 1%

- Acidose, anemia, anorexia, constipação, dermatite, diarreia, esterilidade, fibrose pulmonar, hipertensão arterial, insuficiência renal aguda, reação alérgica.

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que podem apresentar maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente. Para prevenir a toxicidade vesical, a Ifosfamida deve ser administrada com o protetor urinário Mesna e hidratação oral ou I.V. de, no mínimo, 2 L/dia de líquido.

### **LOMUSTINA**

#### Nome comercial / Apresentação

Citostal®/ 5 cápsulas x 10 ou 40 mg

#### Indicação

Tratamento de tumores cerebrais e linfoma de Hodgkin, melanoma maligno e mieloma múltiplo.

#### Contraindicação

Hipersensibilidade à lomustina, a qualquer componente da formulação ou a outras nitrosuréias, gravidez e lactação.

#### Mecanismo de ação

Inibe a síntese de DNA e RNA via carbamilação da DNA polimerase, alquilação do DNA e alteração do RNA, proteínas e enzimas.

### Dose usual: Crianças

75-150 mg/m<sup>2</sup> em dose única a cada 6 semanas; as doses subsequentes são reajustadas após tratamento inicial conforme as contagens de plaquetas e leucócitos.

### Ajuste de dose

Não há diretivas de ajuste de dose aprovada pelo FDA; alguns médicos utilizam a seguinte diretivas:

Kintzel, 1995:

Cl<sub>cr</sub> 46-60 mL/min: administrar 75% da dose normal

Cl<sub>cr</sub> 31-45 mL/min: administrar 70% da dose normal

Cl<sub>cr</sub> ≤ 30 mL/min: considerar o uso de um medicamento alternativo

Aronoff, 1999:

Cl<sub>cr</sub> 10-50 mL/min: administrar 75% da dose normal

Cl<sub>cr</sub> < 10 mL/min: administrar 25 a 50% da dose normal

### Interações

Interage sobre o Citocromo P450

Inibidores da CYP2D6, como por exemplo: clorpromazina, delavirdina, fluoxetina, miconazol, paroxetina, pergolida, quinidina, quinina, ropinirol, podem aumentar os níveis e efeitos da lomustina.

### Reações Adversas

>10%

- Gastrintestinais: náusea, vômito
- Hematológicas: mielossupressão, leucopenia, trombocitopenia

Frequência não definida:

- Alopecia, anemia, aumento da fosfatase alcalina, aumento de bilirrubinas, aumento das transaminases, cegueira, desorientação, distúrbios visuais, displasia da medula óssea, fibrose pulmonar, insuficiência renal, letargia, leucemia aguda, redução do tamanho dos rins.

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que podem apresentar maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente. A lomustina somente deve ser administrada como dose única 1 vez a cada 6 semanas; graves erros foram relatados após a lomustina ser administrada 1 vez/ dia de forma inadvertida.

## **MERCAPTOPURINA**

### Nome comercial / Apresentação

Purinethol®/ 25 comprimidos x 50 mg

### Indicação

Tratamento da leucemia linfoblástica aguda, leucemias linfocíticas aguda, mielocíticas aguda, mielocíticas crônicas, linfomas não Hodgkin.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à mercaptopurina ou a qualquer componente da formulação; pacientes cuja doença revelou ser previamente resistente à mercaptopurina ou à tioguanina; hepatopatias graves; supressão da medula óssea; gravidez e lactação.

### Mecanismo de ação

Inibe síntese de DNA e RNA; atua como falso metabolito e é incorporada no DNA e no RNA, inibindo assim sua síntese.

### Dose usual: Crianças

Indução: 2,5-5 mg/kg/dia (100-200 mg)

Manutenção: 1,5-2,5 mg/kg/dia OU 80-100 mg/m<sup>2</sup>/dia, 1 vez/dia

### Ajuste de dose

Para o uso concomitante com alopurinol: reduzir a dose de mercaptopurina para 1/4 a 1/3 da dose usual.

No comprometimento ou hepático: a dose ser reduzida para evitar-se o acúmulo, mas não há diretrizes específicas disponíveis.

### Interações

O alopurinol pode causar aumento dos níveis de mercaptopurina; há uma toxicidade hepática sinérgica entre mercaptopruina e doxorrubicina; a mercaptopurina inibe o efeito anticoagulante da varfarina.

### Reações Adversas

> 10%



- Hematológicas: mielossupressão, leucopenia, trombocitopenia, anemia
- Hepáticas: colestase intra-hepática, caracterizada por hiperbilirrubinemia, ascite, aumento da fosfatase alcalina e TGO, icterícia, encefalopatia.

1 a 10%

- Dermatológicas: hiperpigmentação, *rash* cutâneo
- Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia
- Gastrointestinais: anorexia, diarreia, dor estomacal, estomatite, mucosite, náusea, vômito
- Renais: toxicidade renal
- SNC: febre medicamentosa

< 1

- Alopecia, fezes tipo piche, glossite, oligospermia, *rash* cutâneo seco e descamativo.

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que podem apresentar maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente. Não deve ser administrado com refeições.

## **MESNA**

### Nome comercial / Apresentação

Mitexan®/ 10 amp. de 2 mL com 200 mg  
10 amp. de 4 mL com 400 mg

Mesna®/ 5, 10 e 50 ampolas de 4 mL x 400 mg (solução injetável)  
10 amp. de 2 e 4 mL com 100 mg/mL (solução injetável)

### Indicação

Antídoto usado concomitantemente com a ifosfamida e ciclofosfamida, para prevenção da cistite hemorrágica induzida pelo uso de ambos.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à mesma ou a qualquer componente da formulação ou a outros tióis, gravidez e lactação.

### Mecanismo de ação

No sangue, a mesna sofre oxidação dando origem a dimesna, que por sua vez, nos rins é reduzida a mesna novamente, fornecendo nesse momento um grupo tiol livre, este liga-se e inativa a acroleína que é o metabólito urotóxico da ifosfamida bem como da ciclofosfamida.

### Dose usual: Crianças

I.V.: a dose recomendada é de 60% da dose de ifosfamida, administrada em 3 doses divididas (0, 4 e 8 horas após o início da ifosfamida).

Esquemas I.V. alternativos incluem administração de uma dose de 80% da dose de ifosfamida em 4 doses divididas (0, 3, 6 e 9 horas após o início da ifosfamida) e infusões contínuas.

I.V./Oral: a dose recomendada é de 100% da dose de ifosfamida, 20% da dose de ifosfamida administrados na hora 0 (I.V.), seguidos por 40% da dose de ifosfamida (V.O) 2 e 6 horas após o início da ifosfamida.

### Ajuste de dose

Não relatos da necessidade de ajuste de dose.

### Interações

Interage com a varfarina causando alterações questionáveis no controle da coagulação.

### Reações Adversas

> 10%

- Gastrintestinais: sabor desagradável na boca com a administração oral (100%), vômito (secundário ao sabor desagradável após administração oral ou com altas doses I.V)

< 1%

- Anafilaxia, dor nos membros, hipersensibilidade, mialgia, reação no local da injeção, redução da contagem plaquetária, taquicardia, taquipnéia.

### Observações

Em se tratando de reações adversas, é bastante difícil distinguir se estas são causadas pelo mesna ou pela quimioterapia concomitante.

## **METOTREXATO**

### Nome comercial / Apresentação

Metotrexato®/ frasco-amp. de 2 mL c/ 50 mg

Metotrexato®/ injetável \*frasco-amp. de 20 mL c/ 50 mg, \* frasco-amp. de 20 mL c/ 500 mg.

### Indicação

Tratamento do carcinoma de cabeça e pescoço, linfoma não Hodgkin, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, mieloma múltiplo e tumores trofoblásticos.

### Contraindicação

Hipersensibilidade ao Metotrexato, gravidez, lactação, distúrbios renais ou hepáticos graves, discrasias sanguíneas anteriores e imunodeficiência (AIDS).

### Mecanismo de ação

Inibe a síntese de DNA, ligando-se irreversivelmente à diidrofolato redutase, inibindo a formação de folatos reduzidos e à timidilato sintetase, acarretando a inibição da síntese de purinas e ácido timidílico.

### Dose usual: Crianças

Oral, I.M.: 7,5-30 mg/m<sup>2</sup>/semana ou a cada 2 semanas.

I.V.: 10-18.000 mg/m<sup>2</sup>, sob forma de bolus ou infusão contínua ao longo de 23-41 horas.

Tumores sólidos pediátricos:

< 12 anos: 12-25 g/m<sup>2</sup>

≥ 12 anos: 8 g/m<sup>2</sup>

LLA: I.V. ataque: dose de 100 mg/m<sup>2</sup> sob a forma de bolus, seguido de infusão de 900 mg/m<sup>2</sup>/dia ao longo de 23-41 horas.

Leucemia meníngea: Intratecal: 10-15 mg/m<sup>2</sup> OU esquema de dose baseado na idade.

### Ajuste de dose

No comprometimento renal: Clcr 61-80 mL/min – reduzir dose para 75% ; Clcr 51-60 mL/min – reduzir dose para 70% ; Clcr 10-50 mL/min – reduzir dose para 30-50% ; Clcr < 10 mL/min – evitar uso.

No comprometimento hepático: Bilirrubinas 3,1-5 mg/dl ou TGO/TGP > 180 unidades: administrar 75% da dose usual.

### Interações

Terapia concomitante com AINEs acarreta grave supressão na medula óssea, anemia aplásica, e toxicidade gastrointestinal. Penicilina, probenecida, sulfonamidas e tetraciclina podem aumentar a concentração de metotrexato. A administração concomitante de metotrexato com ciclosporina pode acarretar níveis altos e tóxicos de ambos.

### Reações Adversas

>10%

- Dermatológicas: hiperemia cutânea
- Endócrinas e metabólicas: defeito da oogênese ou espermatogênese, hiperuricemia.
- Gastrointestinais: anorexia, diarreia, gengivite, mucosite, náusea, vômito.
- Hematológica: leucopenia, trombocitopenia
- Renais: insuficiência renal, nefropatia
- Respiratória: faringite
- SNC: cefaleia intensa, rigidez nuchal, vômito, febre.

1 a 10%

- Cardiovascular: vasculite
- Dermatológica: alopecia, despigmentação, fotossensibilidade, rash cutâneo
- Endócrinas e metabólicas: diabetes
- Geniturinária: cistite
- Hematológica: hemorragia
- Hepáticas: cirrose e fibrose portal, elevação aguda de enzimas hepáticas.
- Neuromusculares e esqueléticas: artralgia
- Renais: disfunção renal pelo aumento abrupto da creatinina sérica e do BUN.
- Respiratórias: pneumonite associada à febre, tosse e infiltrado intersticial pulmonar.
- SNC: calafrios, crises convulsivas, encefalopatia, febre, mal-estar, tontura.

<1%

- Anafilaxia, disfunção cognitiva, eritema multiforme, insuficiência hepática, leucoencefalopatia, necrose de tecidos moles, pericardite.

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que podem apresentar maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente. Não deve ser administrado com refeições. Agente perigoso, utilizar precauções adequadas para manipulação e descarte. O risco é relacionado à dose cumulativa e à exposição prolongada.

Ocorreram erros (resultando em morte) quando o metotrexato oral foi administrado como dose diária em vez da dose semanal recomendada.

### **MITOXANTRONA**

### Nome comercial / Apresentação

Novantrone®/ frasco-ampola de 10 e 15 mL com 2 mg/mL  
Mitoxantrona®/ 1 frasco-ampola de 10 e 15 mL com 2 mg/mL  
Mitoxantrona®/ frasco-ampola com 20 mg

### Indicação

Tratamento de leucemias agudas, sarcomas pediátricos, linfoma não Hodgkin.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à mitoxantrona ou a qualquer componente da formulação.

### Mecanismo de ação

Intercala-se com o DNA; liga-se a ácidos nucleicos e inibe a síntese de DNA e RNA pela desordenação do modelo e da obstrução estérica; a replicação diminui pela ligação à DNA topoisomerase II e parece inibir a incorporação da uridina no RNA e da timina no DNA.

### Dose usual: Crianças

Leucemias agudas:

Crianças de até 2 anos: 0,4 mg/kg/dia 1 vez/dia por 3-5 dias.

Crianças com mais de 2 anos: 8-12 mg/m<sup>2</sup>/dia 1 vez/dia por 4-5 dias.

Tumores sólidos:

18-20 mg/m<sup>2</sup> a cada 3-4 semanas OU 5-8 mg/m<sup>2</sup> a cada semana.

### Ajuste de dose

Não há recomendações oficiais da necessidade do ajuste de dose.

### Interações

Pode apresentar redução da resposta imunológica a vacinas; possíveis infecções após a administração de vacinas com organismos vivos em pacientes que utilizam imunossupressores.

Fitoterápicos e suplementos nutricionais: evitar cimicífuga e angélica chinesa em tumores estrogênio-dependentes.

### Reações Adversas

> 10%

- Cardiovasculares: edema, arritmias, alterações eletrocardiográficas.
- Dermatológicas: alopecia, alterações dos leitos ungueais.
- Endócrinas e metabólicas: distúrbios menstruais, amenorreia, hiperglicemia.
- Gastrointestinais: náusea, diarreia, mucosite, estomatite, anorexia, ganho/perda de peso, constipação, sangramento GI, dor abdominal, vômito.

- Geniturinária: ITU, urina anormal.
- Hematológicas: neutropenia, leucopenia, linfopenia, anemia, redução de hemoglobina, trombocitopenia, mielossupressão.
- Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina, aumento das transaminases, aumento da gama GT.
- Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza
- Renais: aumento de BUN, aumento da creatinina, hematúria.
- Respiratórias: infecção de vias aéreas superiores, dispnéia, tosse.
- SNC: febre, dor, fadiga, cefaleia.

1 a 10%

- Cardiovasculares: isquemia, redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), ICC.
- Dermatológicas: infecção cutânea
- Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia, hipocalemia, hiponatremia, menorragia.
- Gastrointestinais: aftose
- Geniturinária: impotência, esterilidade
- Hematológicas: icterícia
- Neuromusculares esqueléticas: dorsalgia ou lombalgia, mialgia, artralgia.
- Oculares: conjuntivite, turvamento da visão
- Renais: insuficiência renal, proteinúria
- Respiratórias: rinite, pneumonia, sinusite
- SNC: ansiedade, calafrios, depressão, crises convulsivas

< 1%

- Anafilaxia, extravasamento e flebite no local da infusão, leucemia aguda, *rash* cutâneo, reação alérgica, reações anafilactóides, taquicardia.

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que podem apresentar maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente.

## **RITUXIMABE**

### Nome comercial / Apresentação

Mabthera®/ caixa com 2 frascos x 100 mg/mL  
caixa com 1 frasco x 500 mg/50 mL

### Indicação

Tratamento de linfoma não Hodgkin indolente de células-B que não responderam a outras terapêuticas ou quando a doença progrediu durante ou após, tratamento padrão contendo agente alquilante.

### Contraindicação

Gravidez e lactação.

### Mecanismo de ação

O rituximabe é um anticorpo monoclonal direcionado contra o antígeno CD20 de linfócitos B, este antígeno regula o início do ciclo celular e, possivelmente, atua como um canal de cálcio. O rituximabe liga-se ao antígeno na superfície celular, ativando a citotoxicidade complemento-dependente (CDC) e citotoxicidade celular de anticorpo-dependente (ADCC), tornando a célula vulnerável a ação quimioterápica.

### Dose usual: Crianças

I.V.: 375 mg/m<sup>2</sup> 1 vez por semana por 2-4 doses.

### Ajuste de dose

Não há recomendações oficiais da necessidade do ajuste de dose.

### Interações

Pode aumentar o efeito adverso e tóxico de vacinas com vírus vivos, podendo ocorrer infecções. Interage com medicamentos anti-hipertensivos exacerbando a hipotensão arterial. Pode reativar o vírus da hepatite B em pacientes soropositivos. Fitoterápicos e suplementos nutricionais: evitar equinácea pois pode reduzir o efeito terapêutico; evitar fitoterápicos hipoglicemiantes como: aipo, alho, alfaça, babosa, bardana, gengibre, ginseng, melão-de-são-caetano, mirtilo e urtiga.

### Reações Adversas

> 10%

- Dermatológicas: *rash* cutâneo, prurido, angiodema.
- Gastrointestinais: náusea, dor abdominal.
- Hematológicas: citopenias, linfopenias, leucopenias, neutropenia, trombocitopenia.
- Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza
- Respiratórias: tosse, rinite.
- SNC: febre, calafrios, cefaleias, dor.

1 a 10%

- Cardiovasculares: hipotensão arterial, edema periférico, hipotensão arterial, rubor, edema.
- Dermatológica: urticária
- Endócrinas e metabólicas: hiperglicemia, hipoglicemia, hipercolesterolemia.

- Gastrointestinais: diarreia, vômito, dispepsia, anorexia, perda de peso.
- Hematológicas: anemia
- Locais: dor no local da injeção.
- Neuromusculares e esqueléticas: dorsalgia ou lombalgia, mialgia, artralgia, parestesia, artrite, neuropatia.
- Oculares: conjuntivite, distúrbios de lacrimação.
- Respiratórias: irritação da orofaringe, broncoespasmos, dispnéia, infecção as vias aéreas superiores, sinusite.
- SNC: tontura, ansiedade, agitação, depressão, hipoestesia, insônia, mal-estar, nervosismo, neurite, sonolência, vertigem, enxaqueca.

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que podem apresentar maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente.

Há uma guia disponível com restrições a esse fármaco, devidamente aprovada pelo FDA, é necessário que seja distribuído para cada paciente pra quem o medicamento for prescrito.

## **TENIPOSÍDEO**

### Nome comercial / Apresentação

Vumon®/ 10 ampolas com 50 mg

### Indicação

Tratamento da leucemia linfocítica aguda; leucemia linfocítica aguda; linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, neuroblastoma, mieloma múltiplo.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à teniposídeo ou a qualquer componente da formulação, gravidez e lactação.

### Mecanismo de ação

É uma droga citotóxica que atua no final das fases S ou G<sub>2</sub>, evitando assim que as células entrem em mitose. Produz uma quebra em uma das fitas (ou em ambas) do DNA, inibindo a topoisomerase II.

### Dose usual: Crianças

130 mg/m<sup>2</sup>/semana, aumentando para 150 mg/m<sup>2</sup> após 3semanas e até 180 mg/m<sup>2</sup> após 6 semanas.

LLA: 165 mg/m<sup>2</sup> 2 vezes/semana por 8-9 doses OU 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por 4-8 semanas.

### Ajuste de dose



No comprometimento renal / hepático: os dados são insuficientes, mas podem ser necessários ajustes de dose em pacientes com comprometimento renal ou hepático. Em pacientes portadores de síndrome de Down: Reduzir a dose inicial, administrando metade da dose usual no primeiro ciclo.

### Interações

Pode aumentar ligeiramente a depuração do metotrexato. Salicilato de sódio, sulfametizol ou tolbutamida deslocam-no de seus locais de ligação.

### Reações Adversas

- Cardiovasculares: taquicardia
- Respiratórias: dispneia
- Hematológicas: mielodepressão, leucopenia, trombocitopenia, anemia.
- Gastrointestinais: náuseas, vômitos, estomatite, mucosite, diarreia, dor abdominal, anorexia.
- Hepática: disfunção hepática
- Dermatológicas: alopecia
- SNC: febre, calafrio, hipotensão

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que podem apresentar maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente.

## **TIOGUANINA**

### Nome comercial / Apresentação

Lanvins®/ 25 comprimidos x 40 mg

### Indicação

Tratamento da leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crônica, leucemia granulocítica.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à tioguanina ou a qualquer componente da formulação, gravidez e lactação.

### Mecanismo de ação

É incorporado ao DNA e RNA ocasionando bloqueio da síntese e do metabolismo de nucleotídeos da purina.

### Dose usual: Crianças

Bebês e crianças menores de 3 anos:

3,3 mg/kg/dia em doses divididas 2 vezes/ dia por 4 dias.

Crianças acima de 3 anos:

2-3 mg/kg/dia, arredondada para os 20 mg seguintes, OU 75-200 mg/m<sup>2</sup>/dia divididos em 1-2 doses por 5-7 dias ou até a obtenção da remissão.

### Ajuste de dose

Tanto no comprometimento renal quanto hepático, sugere-se diminuir a dose.

### Interações

Uso concomitante com bussulfano pode causar hepatotoxicidade e varizes esofágicas.

Aminossalicilatos como: mesalazina, olsalazina, sulfassalazina podem inibir a tiopurina metiltransferase (TPMT) aumentando a toxicidade e/ou mielossupressão da tioguanina.

### Reações Adversas

> 10%

- Hematológicas: mielossupressão

1 a 10%

- Dermatológicas: *rash* cutâneo
- Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia
- Gastrointestinais: anorexia, diarreia, estomatite, náuseas, vômito leve.
- Neuromusculares e esqueléticas: marcha instável.

<1%

- Ascite, aumento de provas da função hepática, esplenomegalia, fotossensibilidade, hepatite, hepatopatia veno-oclusiva, icterícia, necrose hepática, neurotoxicidade, trombocitopenia, varizes esofágicas.

### Observações

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que podem apresentar maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente. Ao contrario da mercaptopurina, pode-se utilizar o alopurinol em sua dose completa no tratamento com tioguanina.

### **VIMBLASTINA**

### Nome comercial / Apresentação

Velban®/ frasco com 10 mg  
Sulfato de Vimblastina®/ frasco – amp. Com 10 mg

### Indicação

Tratamento do linfoma de Hodgkin e de linfomas não Hodgkin; carcinoma da cabeça e pescoço, pulmão e testículo; sarcoma de Kaposi; tratamento de coriocarcinoma.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à vimblastina ou a qualquer componente da formulação, gravidez, lactação e granulocitopenia.

### Mecanismo de ação

A vimblastina liga-se à tubulina e inibe a formação de microtúbulos, interrompendo o desenvolvimento celular na metáfase por meio de ruptura da formação do fuso mitótico; é específica para as fases M e S. Pode também interferir na síntese protéica e de ácido nucléico devido ao fato de bloquear a utilização do ácido glutâmico.

### Dose usual: Crianças

I.V. : 4-20 mg/m<sup>2</sup> (0,1-0,5 mg/ kg) a cada 7-10 dias, ou, infusão contínua de 1,5-2 mg/m<sup>2</sup>/dia por 5 dias, ou, 0,1-0,5 mg/kg/semana.

### Ajuste de dose

No comprometimento hepático:

A bula aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) recomenda a seguinte diretiva:

Bilirrubinas séricas > 3 mg/dL: administrar 50% da dose normal,

Bilirrubinas séricas 1,5-3 mg/dL ou TGO 60-180 unidades: administrar 50% da dose normal,

Bilirrubinas séricas 3-5 mg/dL: administrar 25% da dose normal,

Bilirrubinas séricas acima de 5,0 mg/dL ou TGO acima de 180 unidades: evitar o uso.

Floyd, 2006 recomenda a seguinte diretiva:

Bilirrubinas séricas > 3,1 mg/dL ou TGO/TGP > 3 vezes o limite superior ao normal: evitar o uso.

### Interações

Pode elevar as concentrações sanguíneas de ácido úrico quando tomada concomitantemente com alopurinol, colchicina ou probenecida; aumenta a captação de celular do metotrexato; medicamentos que causam discrasias sanguíneas podem aumentar seus efeitos leucopênicos e/ou trombocitopênicos; outros mielodepressores ou radioterapia podem causar mielodepressão aditiva.

Inibidores da CYP3A4, como por exemplo: antifúngicos azólicos, diclofenaco, eritromicina, propofol, podem aumentar os níveis e efeitos da vimblastina.

Indutores da CYP3A4, como por exemplo: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, nevirapina, rifampicina, podem diminuir os níveis e efeitos da vimblastina.

Se combinada com mitomicina C pode causar falta de ar aguda e broncoespasmo grave.

### Reações Adversas

> 10%

- Dermatológicas: alopecia
- Endócrinas e metabólicas: síndrome da excreção inadequada de hormônio antidiurético.
- Gastrointestinais: anorexia, diarreia, estomatite, sabor metálico.
- Hematológicas: supressão grave da medula óssea, granulocitopenia, trombocitopenia.

1 a 10%

- Cardiovasculares: fenômeno de Raynaud, hipertensão arterial.
- Dermatológicas: dermatite, fotossensibilidade, *rash* cutâneo.
- Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia
- Gastrointestinais: constipação, dor abdominal, estomatite, náusea, vômito.
- Geniturinária: retenção urinária.
- Neuromusculares e esqueléticas: dor mandibular, mialgia, parestesia.
- Respiratória: broncoespasmo
- SNC: cefaleia, crises convulsivas, depressão, mal-estar

< 1%

- Colite hemorrágica, neurotoxicidade, hipotensão ortostática, neuropatia periférica, sangramento retal.

### Observações

Somente deve ser usada via intravenosa, seu uso intratecal pode causar morte. O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que podem apresentar maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente.

## **VINCRISTINA**

### Nome comercial / Apresentação

Oncovin®/ frasco om 1 mg

Vincristina®/ frasco de 10 mL com 1mg, 1,5 mg ; frasco-amp com 1 mg.

### Indicação

Tratamento das leucemias linfocítica aguda e crônica; leucemia mielocítica crônica; linfomas de Hodgkin e não Hodgkin; tratamento do neuroblastoma, rabdomiossarcoma.

### Contraindicação

Hipersensibilidade à vincristina ou a qualquer componente da formulação; gravidez; lactação; pacientes com a forma desmielinizante da síndrome de Charcot-Marie-Tooth.

### Mecanismo de ação

Vincristina liga-se à tubulina e inibe a formação de microtúbulos, interrompendo o desenvolvimento celular, interfere também na síntese protéica e de ácido nucléico ao bloquear a utilização de ácido glutâmico.

### Dose usual: Crianças

Crianças de até 10 kg ou com área da superfície corporal  $< 1 \text{ m}^2$ : Terapia inicial: 0,05 mg/kg 1 vez/semana e, em seguida, titular a dose. I.V

Crianças acima de 10 kg ou com área da superfície corporal  $\geq 1 \text{ m}^2$ : 1-2 mg/m<sup>2</sup>; podendo ser repetida 1 vez/semana por 3-6 semanas; Dose única máxima: 2 mg. I.V  
Neuroblastoma: infusão I.V contínua com doxorubicina: 1 mg/m<sup>2</sup>/dia por 72 horas.

### Ajuste da dose

No comprometimento hepático: a bula aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) recomenda a seguinte diretiva:

Bilirrubinas séricas  $> 3 \text{ mg/dL}$ : administrar 50% da dose normal

Alguns médicos adotam as seguintes diretivas:

Bilirrubinas séricas  $> 3 \text{ mg/dL}$  ou TGO de 60-180 unidades: administrar 50% da dose normal.

Bilirrubinas séricas 3,0 – 5,0 mg/dL: administrar 25% da dose.

Bilirrubinas séricas acima de 5,0 mg/dL ou TGO acima de 180 unidades: evitar o uso.

Floyd, 2006:

Bilirrubinas séricas de 1,5-3 mg/dL ou TGO/TGP de 2-3 vezes o limite superior normal ou fosfatase alcalina elevada: administrar 50% da dose.

### Interações

Se administrado concomitantemente com alopurinol, colchicina ou probenecida, pode elevar as concentrações de ácido úrico. Medicamentos que causam discrasias sanguíneas podem aumentar seus efeitos leucopênicos e/ou trombocitopênicos. Doxorubicina e prednisona podem aumentar acarretar aumento na mielodepressão.

Inibidores da CYP3A4, como por exemplo: antifúngicos azólicos, diclofenaco, eritromicina, propofol, imatinibe, isoniazida, podem aumentar os níveis e efeitos da vincristina.

Indutores da CYP3A4, como por exemplo: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, nevirapina, rifampicina, podem diminuir os níveis e efeitos da vincristina.

A vincristina deve ser administrada 12-24 horas antes da asparaginase para minimizar o efeito tóxico.

### Observações

Somente deve ser administrada via intravenosa, fatal quando administrada via intratecal. O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que podem apresentar maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente.

Se combinada com mitomicina C pode causar falta de ar aguda e broncoespasmo grave.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este trabalho demonstrou a importância indispensável da seleção e padronização dos medicamentos, bem como a edição do Guia Farmacoterapêutico no ambiente hospitalar, deixando para esta instituição um material completo e adequado para manuseio e consulta dos farmacêuticos e do corpo clínico.

Foram incluídos 28 medicamentos antineoplásicos no Guia Farmacoterapêutico da oncologia pediátrica do HUAC, sendo extremamente imprescindível por disponibilizar as informações básicas e fundamentais para toda a equipe multiprofissional; sobre cada um dos medicamentos selecionados. Este devendo ser usado como um instrumento de consulta rápida que orienta a prescrição e dispensação de medicamentos, contribuindo para uso mais criterioso e racional dos medicamentos, visando um tratamento melhor e mais seguro para o paciente.

## REFERÊNCIAS

BONASSA, E. **Conceitos gerais em quimioterapia antineoplásica**. In: Bonassa EMA, Santana TR. *Enfermagem em terapêutica oncológica*. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 3-19.

BRASIL. Constituição (1988). **Constituição da República Federativa do Brasil**: promulgada em 5 de outubro de 1988.

BRASIL. **Lei nº 8.080**, de setembro de 1990.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar. **Guia Básico para a Farmácia Hospitalar**. Brasília, 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Gerência Técnica de Assistência Farmacêutica. **Assistência Farmacêutica: instruções técnicas para a sua organização** / Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Gerência Técnica de Assistência Farmacêutica - Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 338, de 06 de maio de 2004. **Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Seção 1 n. 96, 20 de maio de 2004. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Assistência farmacêutica na atenção básica: instruções técnicas para sua organização**. Ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Assistência Farmacêutica no SUS / Conselho Nacional de Secretários de Saúde**. – Brasília : CONASS, 2007.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria Nº 4283**, de 30 de Dezembro de 2010. Aprova as diretrizes e estratégias para organização, fortalecimento e aprimoramento das ações e serviços de farmácia no âmbito dos hospitais. Disponível em: [http://www.saude.mg.gov.br/index.php?option=com\\_gmg&controller=document&id=8009](http://www.saude.mg.gov.br/index.php?option=com_gmg&controller=document&id=8009) Acesso em 29/08/2017.



CARVALHO, R.M. C. de. **Avaliação da prescrição médica na pediatria de um hospital oncológico do estado da Paraíba:elaboração de um guia farmacoterapêutico para promoção do uso racional de antineoplásicos.** Monografia apresentada ao Departamento de Farmácia – CCS da Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, 2015.

CAVALLINI, M. E. ; BISSON, M. P. **Farmácia hospitalar: um enfoque em sistemas de saúde.** 2 ed. São Paulo: Manole, 2010.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Comissão de Farmácia Hospitalar. Comissão de Farmácia e Terapêutica. **Pharmacia Brasileira** nº 83. Outubro-Novembro, 2011.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Resolução Nº 585 de 29 de Agosto de 2013.** Ementa: Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências.Disponível em <>Acesso em 25/08/2017.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (CRF-SP). **Farmácia Hospitalar.** Abril de 2010. Disponível em <http://www.crfsp.org.br/farmacologico/cartilha/Farmacia%20Hospitalar.pdf> . Acesso em 28/08/2017.

FERRACINI F. T. Intervenção Farmacêutica. *In: Prática Farmacêutica no Ambiente Hospitalar – do Planejamento a Realização.* 2 ed. São Paulo: Atheneu 2010.

GOMES, M. J. V. de M.; REIS, A. M. M. **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar.** São Paulo: Atheneu, 2003.

HEPLER, C.D., STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **Am J. Hops. Pharm.** v.47, p. 533-543, 1990.

INCA. O que é o câncer? 2015. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br>> Acesso em 03/03/2017.

IVAMA, A. M., et al. **Atenção farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos.**relatório 2001-2002." Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde (2002).

KOROLKOVAS, A. et al. **Dicionário Terapêutico Guanabara.**21 ed. –Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2015.

LACY, C. F.; et al. – Barueri, SP : Manole; USA : Lexi-Comp INC, 2009. **Lexi-Comp Manole** : uma fonte abrangente para médicos e profissionais da saúde.

MAIA NETO, J. F. **Farmácia Hospitalar e suas interfaces com a saúde**. São Paulo: RX, 2005.

MARIN, N. et al. **Assistência farmacêutica para agentes municipais**. Rio de Janeiro: CCD, 2003.

OMS. FIP. El papel Del Farmacéutico en el Sistema de atención a La Salud: Atención Farmacéutica. Informe de la Reunión de la OMS Tokio, Japón, 31 de Agosto AL 3 de Septiembre 1993. **Buenas Prácticas de Farmácia: Normas de Calidad de Servicios Farmacéuticos**. Tóquio: FIP, 1993.

ORDOVÁS, J.P.; et al. Farmacia Hospitalaria – TOMO I – Selección de medicamentos y Guía Farmacoterapéutica. **Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria**. 63-79, 2002.

SANTOS, G. A. A. **Gestão de farmácia hospitalar**. São Paulo: Senac, 2012.

PATERNO, D. A **Administração de materiais no hospital: compras, almoxarifado e farmácia**. 2. ed. São Paulo: CEDAS, 1990.

REINERT, F.R. **Guia Farmacoterapêutico de Medicamentos Antineoplásicos: uma ferramenta para o uso racional**. Trabalho de Conclusão de Curso – Curso de Farmácia, Universidade Regional de Blumenau, 2007.

SIEBEL, R.S, et al. Estudo de prescrições de antineoplásicos e antimicrobianos em uma unidade de oncologia pediátrica. **Revista HCPA**, v.32, n.3, p.303-3010, 2012. Disponível em: <<http://www.seer.ufrgs.br/hcpa/article/viewFile/30268/22053>> Acesso em 04/03/2017.

SOBOPE. **O câncer infantil**. 2015. Disponível em: <<http://www.soboep.org.br>> Acesso em 03/03/2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR – SBRAFH. **Padrões mínimos para farmácia hospitalar**. Goiana - Belo Horizonte: SBRAFH, 2007.

THOMAZ, S. SBRAFH: **Dez anos de história.** Disponível em: <<http://www.sbrafh.org.br/documentos/historico.pdf>> Acesso em: 30 ago. 2017.

WANNMACHER, L. **Fundamentos da terapêutica racional.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 317-27.

WILKEN, P.R.C; BERMUDEZ, J.A.Z. **A Farmácia no Hospital. Como avaliar ?.** Rio de Janeiro: Editora Ágora da Ilha, 2010. Disponível em: <<http://farmaciabrasileira.blogspot.com.br/2010/06/farmacia-hospitalar-selecao-e.html>> Acesso em 04/03/2017.