

fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

ALDESLEUCINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico (Miscelânea), modulador da resposta biológica.

Sinônimos: Fator de Crescimento de Células T, Fator Estimulante de Timócitos, Fator Mitogênico de Linfócitos, IL-2, Interleucina-2, Interleucina-2 Recombinante Humana, TCGF.

Apresentação Comercial: Proleukin 18 MUI (1,1 mg)/ frasco-ampola injetável.

Indicações: tratamento de câncer de células renais e de melanoma.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: moderado (30 - 90%).

Pré-medicação:

No D1: ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01mg/kg (máx. 1 mg), IV.

No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem posologia D1). O uso de corticoides é contraindicado para drogas como aldesleucina e interferon (*Buzaid Ac et al Clin Cancer Res 2001;7:2611-2619*).

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

Nota:

Considerar a pré-medicação com um antipirético para reduzir a febre, um antagonista H2 para profilaxia da irritação ou do sangramento gastrointestinal, antieméticos e anti-diarréicos; continuar por 12 horas após a última dose de aldesleucina. A profilaxia com antibiótico é recomendada para reduzir a incidência de infecção.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir cada frasco com 1,2 mL de água estéril para injeção (sem conservante) para uma concentração final de 18 milhões de unidades (1,1 mg/mL). A água estéril deve ser adicionada na direção das paredes do frasco. Girar delicadamente. Não agitar. Incompatível quando misturado com SF.

Diluição: diluir com 50 mL de SG 5%. Volumes menores de SG 5% devem ser utilizados para doses < 1,5 mg. Evitar concentrações < 30 mcg/mL e > 70 mcg/mL (foi observada maior variabilidade de liberação do medicamento). Frascos plásticos (de PVC) resultam em liberação mais consistente do medicamento e são recomendados.

Estabilidade: após reconstituição e diluição - 48 horas em TA ou 2 a 8°C. Preferível refrigerar pois os frascos não contêm conservantes. Não congelar. A filtragem acarreta perda importante da bioatividade. Caso concentrações baixas não puderem ser evitadas, adicionar albumina a 0,1% para aumentar a estabilidade e reduzir a extensão da absorção. Armazenar os frascos intactos de injeção liofilizada em uma geladeira, entre 2 a 8°C. Proteger da luz. Tempo de infusão: 15 minutos (não administrar com filtro *in-line*). Deixar a solução alcançar a TA antes da infusão. Irrigar antes e depois com SG 5%, particularmente se o cateter IV de manutenção contiver cloreto de sódio.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: hipotensão arterial, edema periférico, taquicardia, edema, vasodilatação, taquicardia supraventricular, distúrbio cardiovascular;

Dermatológicas: rash cutâneo, prurido, dermatite esfoliativa;

Endócrinas e metabólicas: acidose, hipomagnesemia, hipocalcemia;

Gastrointestinais: diarreia, vômito, náusea, estomatite, anorexia, ganho de peso, dor abdominal;

Hematológicas: trombocitopenia, anemia, leucopenia;

Hepáticas: hiperbilirrubinemia, aumento de AST;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

Renais: oligúria, aumento da creatinina;

Respiratórias: dispneia, distúrbio pulmonar (inclui congestão pulmonar, estertores e roncacos), distúrbio respiratório (inclui síndrome da angústia respiratória aguda, infiltrados e alterações pulmonares), tosse;

SNC: calafrios, confusão mental, febre, mal-estar, sonolência, ansiedade, dor, tontura;

Miscelânea: infecção.

1 a 10%

Cardiovasculares: arritmia, infarto do miocárdio, parada cardíaca, taquicardia ventricular;

Gastrointestinais: aumento do abdome;

Hematológicas: distúrbio da coagulação;

Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina;

Renais: anúria, insuficiência renal aguda;

Respiratórias: rinite, apneia;

SNC: coma, estupor, psicose;

Miscelânea: sepse.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Acidose respiratória, anafilaxia, arritmia atrial, artrite inflamatória, ataque isquêmico passageiro, aumento de BUN, aumento do nitrogênio não protéico (NNP), AVC, bloqueio AV, bradicardia, cegueira (passageira ou permanente), celulite, choque, colecistite, colite, crises convulsivas, delírios, depressão (grave que leva ao suicídio), derrame pericárdico, diabetes *mellitus*, edema cerebral, edema pulmonar, embolia pulmonar, encefalopatia, endocardite, escleroderma, exacerbação da doença de Crohn, extrassístoles ventriculares, fistula traqueoesofágica, flebite, gangrena periférica, gastrite, glomerulonefrite crescente por IgA, hematêmese, hemoptise, hemorragia (inclusive cerebral, gastrointestinal, retroperitoneal), hepatite, hepatosplenomegalia, hiper ou hipoventilação, hipertensão arterial, hipertermia maligna, hipertiroidismo, hiperuricemia, hipotermia, hipóxia, infarto/necrose/perfuração intestinal, insônia, insuficiência hepática, insuficiência respiratória, isquemia do miocárdio, lesões cerebrais, leucocitose, meningite, miastenia grave oculobulbar, miocardiopatia, miocardite, miopatia, miosite, necrose no local da injeção, necrose tubular aguda, nefrite intersticial alérgica, neuralgia, neurite, neurite óptica, neuropatia, neutropenia, obstrução intestinal, pancreatite, parada respiratória, penfigoide bolhoso, perfuração intestinal, pericardite, pneumonia, pneumotórax, rhabdomiólise, redução da perfusão de órgãos, síncope, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome do extravasamento capilar, síndrome extrapiramidal, tiroidite, trombose, úlcera duodenal, urticária, vasculite cerebral.

Interações Medicamentosas:

Corticosteroides podem reduzir o efeito da aldesleucina. Aldesleucina pode aumentar os níveis e os efeitos de agentes hipotensivos. Alfa-interferonas e meios de contraste (não-iônicos) podem aumentar os níveis e efeitos da aldesleucina. Etanol pode aumentar os efeitos adversos sobre o SNC.

Ajuste da Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

Ajuste da Dose na Toxicidade:

Suspender ou interromper uma dose por toxicidade. Não reduzir a dose.

Toxicidade cardiovascular:

Fibrilação atrial, taquicardia supraventricular ou bradicardia que seja persistente, recidivante ou que exija tratamento: suspender a dose; pode ser continuada quando assintomático, com recuperação plena do ritmo sinusal normal.

Pressão arterial sistólica < 90 mmHg (com necessidade de aumento de pressão): suspender a dose; o tratamento pode continuar quando a pressão arterial sistólica for \geq 90 mmHg e as necessidades pressóricas ou de estabilização melhorarem.

Qualquer alteração eletrocardiográfica compatível com infarto do miocárdio, isquemia ou miocardite (com ou sem dor torácica), ou suspeita de isquemia cardíaca, suspender a dose; pode ser continuada quando assintomático, infarto do miocárdio e miocardite tiverem sido descartados, a suspeita de angina for baixa ou não houver evidência de hipocinesia ventricular.

Toxicidade do SNC: alteração do estado mental, inclusive confusão mental moderada ou agitação: suspender a dose que pode ser continuada quando completamente resolvida.

Toxicidade dermatológica: dermatite bolhosa ou agravamento de condição cutânea preexistente e proeminente: suspender a dose; podem ser tratados com anti-histamínicos ou produtos tópicos (não utilizar esteroides tópicos); pode ser continuada com a resolução de todos os sinais de dermatite bolhosa.

Gastrointestinal: guáico fecal > 3 - 4 repetidamente: suspender a dose; pode ser continuada quando o guáico fecal for negativo.

Hepatotoxicidade: sinais de insuficiência hepática, encefalopatia, aumento de ascite, hepatalgia, hipoglicemia: suspender a dose e interromper o tratamento para obter equilíbrio do ciclo; pode ser iniciado um novo ciclo, se indicado, somente após, no mínimo, 7 semanas após a resolução de todos os sinais de insuficiência hepática (inclusive alta hospitalar).

Infecção: síndrome séptica, clinicamente instável: suspender a dose; pode ser continuada quando a síndrome séptica estiver resolvida, o paciente estiver clinicamente estável e a infecção sob tratamento.

Nefrotoxicidade:

Creatinina sérica > 4,5 mg/dL (ou \geq 4 mg/dL com sobrecarga de volume, acidose ou hipercalemia grave): suspender a dose; pode ser continuada quando < 4 mg/dL e o estado hidreletrolítico for estável.

Oligúria persistente ou débito urinário < 10 mL/hora por 16 - 24 horas, com elevação da creatinina sérica: suspender a dose; pode ser continuada quando o débito urinário for > 10 mL/hora, com redução da creatinina sérica > 1,5 mg/dL ou a sua normalização.

Toxicidade respiratória: saturação de oxigênio < 90%: suspender a dose; pode ser continuado quando for > 90%.

Nota:

Um novo tratamento com aldesleucina é contraindicado com as seguintes toxicidades: taquicardia ventricular sustentada (\geq 5 batidas), arritmias cardíacas

não controladas ou não responsivas, dor torácica com alterações eletrocardiográficas compatíveis com angina ou infarto do miocárdio, tamponamento cardíaco, intubação > 72 horas, insuficiência renal que exija diálise por mais de 72 horas, coma ou psicose tóxica que dure mais de 48 horas, crises convulsivas repetitivas ou refratárias, isquemia ou perfuração intestinal ou sangramento GI que necessite de cirurgia.

Monitorização:

Basais e periódicos: hemograma completo com contagem diferencial e de plaquetas; exames bioquímicos do sangue, inclusive eletrólitos, provas das funções renal e hepática e radiografia torácica; provas de função pulmonar e níveis de gases no sangue arterial (basais), teste de estresse com tálcio (antes do tratamento). A monitorização durante a terapia deve incluir (a cada hora, se o paciente for hipotenso) controle dos sinais vitais (temperatura, pulso, pressão arterial e frequência respiratória), do peso e de ingestão e débito hídrico; em paciente com hipotensão arterial, especialmente < 90 mmHg, deve ser realizada a monitorização do ritmo cardíaco. Quando for observado complexo ou ritmo anormal, deve ser realizado um ECG; os sinais vitais desses pacientes hipotensos devem ser verificados a cada hora e a pressão venosa central deve ser verificada; observar a ocorrência de alterações no estado mental e o surgimento de sinais de infecção.

Conduta Nutricional:

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Estomatite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Anorexia ou perda de peso: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Ganho de peso: realizar refeições equilibradas e saudáveis em ambiente tranquilo, sem pressa, mastigando bem os alimentos. Evitar frituras, alimentos ricos em gorduras, açúcar e sal. Preferir alimentos cozidos, assados e grelhados. Consumir hortaliças e frutas diariamente e não esquecer que as dietas deverão ser individualizadas.

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir

alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

ALENTUZUMABE

Categoria Terapêutica: antineoplásico, anticorpo monoclonal.

Sinônimos: Alemtuzumab, Anticorpo Monoclonal Humanizado IgG1 Anti-CD52, Campath-1H.

Apresentação Comercial: Campath 30 mg/mL frasco injetável.

Indicações: tratamento da leucemia linfocítica crônica de células B (LLC-B).

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: baixo.

Potencial Anafilático: alto.

Pré-medicação:

Difenidramina 50 mg, IV.

Hidrocortisona 100 - 200 mg ou dexametasona 8 - 12 mg, IV ou VO.

Paracetamol 750 mg, VO.

Preparo/Administração:

Diluição: 100 mL de SF ou SG 5%. Não agitar, virar delicadamente a bolsa para misturar a solução.

Estabilidade: após diluição - 8 horas TA ou 2 a 8°C. Não congelar. Proteger da luz.

Tempo de Infusão: 2 horas.

Nota:

O aumento gradativo da dose é necessário sendo realizado geralmente em 3 a 7 dias. As doses únicas não devem ser acima de 30 mg e as doses cumulativas não devem ser acima de 90 mg/semana. Fazer escalonamento de doses.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: hipotensão arterial, hipertensão arterial, edema periférico, taquicardia ou taquicardia supraventricular;

Dermatológicas: rash cutâneo, urticária, prurido;

Gastrointestinais: náusea, vômito, diarreia, anorexia, estomatite ou mucosite, dor abdominal;

Hematológicas: neutropenia, anemia, trombocitopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: rigidez, ostealgia, fraqueza, mialgia;

Respiratórias: dispneia, tosse, bronquite ou pneumonite, pneumonia, faringite;

SNC: febre, fadiga, cefaleia, disestesias, tontura;

Miscelânea: infecção, diaforese, sepse, infecção pelo vírus da herpes.

1 a 10%

Cardiovasculares: dor torácica;

Dermatológicas: púrpura;

Gastrointestinais: dispepsia, constipação;

Hematológicas: febre neutropênica, pancitopenia ou hipoplasia da medula óssea, trombocitopenia autoimune, anemia hemolítica autoimune;

Neuromusculares e esqueléticas: dorsalgia ou lombalgia, tremores;

Respiratórias: broncoespasmo, epistaxe, rinite;

SNC: insônia, mal-estar, depressão, alteração da sensibilidade térmica, sonolência; Miscelânea: monilíase.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Acidose, afasia, agranulocitose, alcalose respiratória, alucinações, anemia hemolítica, angina de peito, angioedema, anúria, aplasia da medula óssea, arritmia ventricular, ascite, asma, aumento da fosfatase alcalina, bronquite, celulite, cianose, coagulação intravascular disseminada, colite pseudomembranosa, coma, constrição orofaríngea, crises convulsivas (*grand mal*), depressão da medula óssea, depressão respiratória, derrame pleural, discrasia de células plasmáticas, disfunção renal, distúrbio da artéria coronária, distúrbios da coagulação, distúrbio vascular cerebral, dor biliar, DPOC, edema pulmonar, embolia pulmonar, esplenomegalia, fibrilação atrial, fibrose pulmonar, flebite, fragilidade capilar, hematêmese, hematoma, hematúria, hemólise, hemoptise, hemorragia cerebral, hemorragia GI, hemorragia intracraniana, hemorragia subaracnoide, hiperbilirrubinemia, hipercalemia, hiperglicemia, hipertiroidismo, hipoalbuminemia, hipocalemia, hipoglicemia, hiponatremia, hipovolemia, hipóxia, ileo paralítico, infarto do miocárdio, infarto esplênico, infiltração pulmonar, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, insuficiência renal aguda, insuficiência respiratória, lesão hepatocelular, leucoencefalopatia multifocal progressiva, linfadenopatia, linfopenia, melena, meningite, monócitos como na hemoglobinúria paroxística noturna, nefropatia tóxica, neuropatia óptica, obstrução intestinal, obstrução ureteral, osteomielite, otite média, pancreatite, parada cardíaca, paralisia, perfuração intestinal, pericardite, peritonite, pleurisia, pneumonite intersticial, pneumotórax, polimiosite, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), *rash* cutâneo purpúrico, reações alérgicas, reações anafilactoides, redução da haptoglobina, síncope, síndrome da lise tumoral, sobrecarga líquida, taquicardia ventricular, trombocitemia, tromboflebite, trombose venosa profunda, úlcera duodenal.

Interações Medicamentosas:

O alentuzumabe pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). O alentuzumabe pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos do alentuzumabe podem ser reduzidos por equinácea.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

Ajuste da Dose na Toxicidade:

Toxicidade hematológica (neutropenia ou trombocitopenia grave, não autoimune):

Primeira ocorrência: contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 250/ μ L e/ou contagem de plaquetas de até 25.000/ μ L - suspender a terapia e reiniciá-la com a mesma dose quando a contagem absoluta de neutrófilos for acima de 500/ μ L e a contagem de plaquetas for acima de 50.000/ μ L. Se o intervalo entre as administrações for de 7 dias ou mais, reiniciar com 3 mg/dia e aumentar até o máximo de 10 mg/dia, conforme a tolerância.

Segunda ocorrência: contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 250/ μ L e/ou contagem de plaquetas de até 25.000/ μ L - suspender a terapia e reiniciá-la com 10 mg/dia quando a contagem absoluta de neutrófilos for acima de 500/ μ L e a contagem de plaquetas for acima de 50.000/ μ L. Se o intervalo entre as administrações for de 7 dias ou mais, reiniciar com 3 mg/dia e aumentar até o máximo de 10 mg/dia, conforme a tolerância.

Terceira ocorrência: contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 250/ μ L e/ou contagem de plaquetas de até 25.000/ μ L - suspender permanentemente a terapia.

Monitorização:

Sinais vitais; monitorizar atentamente a pressão arterial, especialmente em pacientes com cardiopatia isquêmica ou que fazem uso de medicamentos anti-hipertensivos. Hemograma e plaquetas (semanalmente); sinais e sintomas de infecção; contagem de linfócitos CD4+ (após o tratamento até a recuperação). Controlar atentamente a ocorrência de reações infusionais (incluindo hipotensão arterial, rigidez, febre, falta de ar, broncoespasmo, calafrios e/ou rash cutâneo).

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Mucosite ou estomatite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

ALFAINTERFERONA 2A

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente antiproliferativo, antiviral, agente imunológico.

Sinônimos: Interferon Alfa - 2a, Interferona Alfa - 2a, Alfainterferona 2a.

Apresentação Comercial: Roferon - A 3 MUI/0,5mL, 4,5 MUI/0,5mL e 9 MUI/0,5 mL seringa injetável.

Indicações:

Neoplasmas do sistema linfático ou hematopoiético: tricoleucemia, linfoma cutâneo de células T, leucemia mieloide crônica, trombocitose associada à

doença mieloproliferativa, linfoma não-Hodgkin de baixo grau.

Neoplasmas sólidos: sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS em pacientes sem história de infecção oportunista, carcinoma de células renais, melanoma maligno. Doenças virais: hepatite crônica B, hepatite crônica C.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/Pré-medicação:

Moderado (30 - 90%) para doses $\geq 10\text{MUI}/\text{m}^2$:

No D1: ondansetrona 8 - 16mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25mg, IV, ou granisetrona 1mg, VO ou 0,01mg/kg (máx. 1mg), IV.

No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem posologia D1). O uso de corticoides é contraindicado para drogas como aldesleucina e interferon (Buzaid Ac et al Clin Cancer Res 2001;7:2611-2619).

Opcional: aprepitanto 125mg, VO, no D1 e 80mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

Baixo (10 - 30%) para doses $> 5 < 10\text{MUI}/\text{m}^2$:

Metoclopramida 10 - 40mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Mínimo ($< 10\%$) para doses $\leq 5\text{MUI}/\text{m}^2$:

Mínimo de acordo com a clínica, podendo ser incorporado o esquema de Baixo Potencial.

Preparo/Administração:

Dose máxima: 36 MUI por dia.

Via de administração: subcutânea.

Estabilidade: manter sob refrigeração entre 2 a 8°C, não podendo ser congelado. A administração é única. O medicamento restante não utilizado deve ser descartado.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: hipertensão arterial, dor torácica, edema;

Dermatológicas: rash cutâneo, alopecia, ressecamento da pele, prurido;

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia, hipofosfatemia;

Gastrointestinais: anorexia, náusea, vômito, diarreia, perda de peso, irritação da orofaringe, dor abdominal;

Hematológicas (com frequência decorre de alguma doença subjacente): mielossupressão [início: 7 - 10 dias; nadir: 14 dias (pode ser retardado em 20 - 40 dias na leucemia de células pilosas), recuperação: 21 dias], neutropenia; trombocitopenia, leucopenia, anemia;

Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina, aumento de transaminases;

Locais: reação no local da injeção;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, mialgia, artralgia, ostealgia, artralgia, lombalgia e/ou dorsalgia, anestesia, parestesia;

Respiratórias: tosse, rinorreia ou rinite, dispneia, pneumonia, sinusite;

SNC: febre, fadiga, cefaleia, calafrios, depressão, dor, tontura, redução do estado mental, irritabilidade, insônia, distúrbios do sono;

Miscelânea: síndrome similar à gripe, diaforese.

1 a 10%

Auditivas: alteração na audição;

Cardiovasculares: disritmia, hipotensão arterial, sopro, tromboflebite, palpitações, vasculite, arritmia;

Dermatológicas: equimoses, lesões cutâneas;

Endócrinas e metabólicas: hiperfosfatemia, diabete, hiper ou hipotireoidismo, alterações da libido, hipertrigliceridemia, disfunção sexual, irregularidade menstrual;

Gastrointestinais: colite, hemorragia gastrointestinal, pancreatite, estomatite, alteração do paladar, flatulência, constipação, comprometimento da digestão, sangramento gengival;

Geniturinárias: impotência, ITU;

Hematológicas: coagulopatia, anemia hemolítica, hematoma;

Hepáticas: hepatalgia;

Neuromusculares e esqueléticas: movimentos involuntários, poliartrite, artrite, distúrbios da marcha, câimbras em membros inferiores, câimbras musculares;

Oculares: distúrbios visuais, conjuntivite, oftalmalgia;

Renais: proteinúria;

Respiratórias: ressecamento ou inflamação da orofaringe, pneumonite, epistaxe, broncoespasmo, congestão torácica;

SNC: confusão mental, ansiedade, letargia, síncope, vertigem, comprometimento da concentração, crise convulsiva, perda de memória, distúrbios de comportamento, mal-estar;

Miscelânea: reativação do vírus da herpes, síndrome do lúpus eritematoso.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Alucinações, anafilaxia, anemia aplástica, anemia hemolítica (teste de Coombs positivo), angioedema, ascite, ataques isquêmicos passageiros, aumento de ácido úrico, aumento de BUN e de creatinina, aumento de LDH, aumentos da creatinina sérica, AVC, bronquiolite obliterante, cianose, colite hemorrágica, colite isquêmica, colite ulcerativa, coma, crises convulsivas, demência pré-senil, disfasia, edema macular, edema pulmonar, embotamento, encefalopatia, episódios psicóticos, erupções cutâneas, fenômeno de Raynaud, hepatite, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipersensibilidade, hiponatremia (síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético), ICC, ideação ou comportamento suicida, infarto do miocárdio, infiltrados pulmonares, inflamação (no local da injeção), insuficiência hepática, insuficiência renal (aguda), mania, miocardiopatia, miosite, nefrite intersticial, neurite óptica, perda auditiva, petéquias, pneumonia, pneumonite, pneumonite intersticial, proteinúria, psoríase, púrpura trombocitopênica idiopática, rabdomiólise, reação anafilática, reação autoimune com agravamento da hepatopatia, redução da acuidade visual, retardamento psicomotor, retinopatia, retinopatia isquêmica, sarcoidose, síncope, síndrome nefrótica, sonolência, taquipneia, urticária (no local da injeção), vasculite.

Interações Medicamentosas:

Não há interações conhecidas para as quais seja recomendado evitar o uso concomitante. A alfainterferona 2a pode aumentar os níveis e efeitos de aldesleucina, derivados da teofilina, ribavirina e zidovudina. Não há interações conhecidas significativas envolvendo redução do efeito.

Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial e plaquetária, função hepática, eletrólitos, triglicerídeos. Raio-X torácico e eletrocardiograma antes do início

do tratamento. Deve-se realizar um exame oftalmológico em todos os pacientes antes do início do tratamento, com reavaliação periódica em pacientes com comprometimento. Pacientes com disfunção tireoidiana devem ter os níveis de hormônio estimulador da tireoide monitorizados antes do início do tratamento e a cada 3 meses durante a terapia.

Hepatite C crônica: monitorizar a ALT (antes do início da terapia, após 2 semanas e, depois, mensalmente) e o RNA do vírus da hepatite C (particularmente nos primeiros 3 meses de terapia).

LMC e leucemia de células pilosas: a monitorização hematológica deve ser realizada mensalmente.

Conduta Nutricional:

Anorexia ou perda de peso: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Irritação na orofaringe: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos; se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

ALFAINTERFERONA 2B

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente antiproliferativo, antiviral, agente imunológico.

Sinônimos: INF-alfa 2, Interferon Alfa-2b, Interferona Alfa-2b, rLFN-2, -2-interferona.

Apresentação Comercial: Alfainterferona 2b recombinante 3 MUI/frasco, 5 MUI/frasco e 10 MUI/frasco.

Indicações: pacientes de 1 ano de idade ou mais: hepatite B crônica. Pacientes de 3 anos de idade: hepatite C crônica (em combinação com a ribavirina). Pacientes de 18 anos de idade: condiloma acuminado, hepatite B crônica, hepatite C crônica, leucemia de células pilosas, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS, linfoma não-Hodgkin não folicular.

Fator de Risco na Gravidez: C/X em combinação com ribavirina.

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/Pré-medicação:

Moderado (30 - 90%) para doses ≥ 10 MUI/m²:

No D1: ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV.

No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1). O uso de corticoides é contraindicado para drogas como aldesleucina e interferon (*Buzaid Ac et al Clin Cancer Res 2001;7:2611-2619*).

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

Baixo (10 - 30%) para doses $> 5 < 10$ MUI/ m²:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Mínimo (< 10%) para doses ≤ 5 MUI/ m²:

Mínimo de acordo com a clínica, podendo ser incorporado o esquema de Baixo Potencial.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir com diluente próprio contendo 1 mL de água estéril para injeção. Não agitar o frasco.

Diluição: diluir em 100 mL de SF.A concentração final deve ser menor que 10 MUI/100 mL.

Estabilidade: após reconstituição é de 2 horas TA ou 24 horas 2 - 8°C.

Tempo de Infusão:

IV - infundir ao longo de aproximadamente 20 minutos.

Subcutânea - sugerida para aqueles pacientes sob risco de sangramento ou que apresentam trombocitopenia. Alternar o local da injeção subcutânea. Administrar entre o fim da tarde e o começo da noite, se possível. O paciente deve ser bem hidratado. Reconstituir com a quantidade recomendada de água estéril para injeção e agitar delicadamente; não agitar com força.

Intramuscular - administrar entre o fim da tarde e o começo da noite (quando possível).

Não congelar devido ao risco de estourar a ampola do diluente.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: dor torácica.

Dermatológicas: alopecia, rash cutâneo, prurido;

Endócrinas e metabólicas: amenorreia;
Gastrointestinais: anorexia, náusea, diarreia, vômito, xerostomia, alteração do paladar, dor abdominal, constipação, gengivite, perda de peso;
Hematológicas: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia;
Hepáticas: aumento de AST, aumento de ALT, dor, aumento da fosfatase alcalina;
Locais: reação no local da injeção;
Neuromusculares e esqueléticas: mialgia, fraqueza, rigidez, parestesia, dor esquelética, artralgia, dorsalgia e/ou lombalgia;
Renais: aumento de BUN;
Respiratórias: dispneia, tosse, faringite, sinusite;
SNC: fadiga, febre, cefaleia, calafrios, depressão, sonolência, tontura, irritabilidade, dor, amnésia, comprometimento da concentração, mal-estar, confusão, insônia;
Miscelânea: síndrome gripal, diaforese, monilíase.

5 a 10%

Cardiovasculares: edema, hipertensão arterial;
Dermatológicas: ressecamento da pele, dermatite, púrpura;
Endócrinas e metabólicas: redução da libido;
Gastrointestinais: fezes líquidas, dispepsia;
Geniturinárias: infecção do trato urinário;
Renais: poliúria, aumento da creatinina sérica;
Respiratórias: bronquite, congestão nasal, epistaxe;
SNC: hipoestesia, ansiedade, vertigem, agitação;
Miscelânea: infecção, infecções pelo vírus da herpes.

< 5% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Afasia, agressividade, albuminúria, alucinações, anafilaxia, anemia aplástica (rara), anemia hemolítica, anemia hipocrômica, angina, angioedema, aplasia pura de eritrócitos, arritmia, ascite, asma, ataxia, atrofia muscular, aumento da desidrogenase láctica, AVC, bilirrubinemia, bradicardia, broncoconstrição, broncoespasmo, cardiomegalia, celulite, cianose, cistite, cisto sebáceo, colite, coma, conjuntivite, crises convulsivas, derrame pleural, desidratação, diabete *mellitus*, disfasia, disfunção sexual, distúrbio da artéria coronária, distúrbio extrapiramidal, distúrbio valvar cardíaco, disúria, doença de Raynaud, eczema, edema macular, embolia pulmonar, encefalopatia hepática, enxaqueca, eritema, eritema multiforme, esofagite, estomatite, exacerbação da psoríase, exacerbação da sarcoidose, extrassístoles, fibrilação atrial, fibrose pulmonar, fogachos, fotofobia, fotossensibilidade, granulocitopenia, hematúria, hemoptise, hemorragia gastrointestinal, hepatite, hepatotoxicidade, hipercalcemia, hiperglicemia, hiper ou hipotireoidismo, hipertrigliceridemia, hipotensão arterial, hipotermia, hipoventilação, icterícia, impotência, incontinência, infarto do miocárdio, infecção das vias aéreas superiores, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, insuficiência renal, insuficiência respiratória, intolerância ao álcool, isquemia periférica, leucorreia, linfadenite, linfadenopatia, linfocitose, linfopenia, lúpus eritematoso, manchas algodinosas, menorragia, miocardiopatia, miosite, necrólise epidérmica, necrólise epidérmica tóxica, necrose no local da injeção, nervosismo, neuralgia, neurite óptica, neuropatia, neurose, nistagmo, palpitação, pancreatite, papiledema, paralisia de Bell, paranoia, perda ou comprometimento da audição, pneumonite, pneumotórax, proteinúria, prova de função hepática anormal, psicose, púrpura trombocitopênica (idiopática e trombótica), rabdomiólise, *rash* cutâneo eritematoso, *rash* cutâneo maculopapular, reações agudas de hipersensibilidade, reações alérgicas, redução da fração de ejeção, sangramento uterino, sepse, síbilos, síncope, síndrome de Stevens-Johnson,

síndrome nefrótica, taquicardia, tendonite, tentativa ou ideiação de suicídio, trombose, trombose arterial retiniana, trombose venosa retiniana, turvamento da visão, urticária, vasculite.

Interações Medicamentosas:

A alfainterferona 2b inibe fracamente a CYP1A2, mas não há interações conhecidas para as quais seja recomendado evitar o uso concomitante. A alfainterferona 2b pode aumentar os níveis e efeitos de aldesleucina, derivados da teofilina, ribavirina e zidovudina.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

A terapia combinada com ribavirina (hepatite C) não deve ser utilizada em pacientes com redução da função renal (Clcr < 50 mL/min).

Ajuste de Dose em Toxicidade:

Linfoma (folicular): neutrófilos entre 1.000 e 1.500/mm³, reduzir a dose pela metade; pode-se voltar à dose inicial quando os neutrófilos retornarem a um valor > 1.500/mm³.

Toxicidade grave (neutrófilos < 1.000/mm³ ou plaquetas < 50.000/mm³): suspender temporariamente.

AST > 5 vezes o valor superior de normalidade ou creatinina sérica > 2 mg/dL: suspender permanentemente.

Leucemia de células pilosas, hepatite C crônica e toxicidade grave: reduzir a dose pela metade ou suspender temporariamente e concluir o tratamento com metade da dose; suspender permanentemente se for observada toxicidade grave persistente ou recidivante.

Hepatite B crônica:

Contagem de leucócitos < 1.500/mm³, granulócitos < 750/mm³ ou contagem plaquetária < 50.000/mm³, outra anormalidade laboratorial ou reação adversa grave: reduzir a dose pela metade; pode-se voltar à dose inicial após a resolução da toxicidade hematológica. Suspender em caso de intolerância persistente.

Contagem de leucócitos < 1.000/mm³, granulócitos < 500/mm³ ou contagem de plaquetas < 25.000/mm³: suspender permanentemente.

Sarcoma de Kaposi:

Toxicidade grave: reduzir a dose pela metade ou suspender temporariamente; pode ser concluída com dose reduzida após a resolução da toxicidade; suspender temporariamente nas toxicidades persistentes ou recorrentes.

Melanoma maligno:

Toxicidade grave (neutrófilos > 250/mm³ a < 500/mm³ ou AST/ALT > 5 - 10 vezes o limite superior de normalidade): suspender temporariamente; concluir com metade da dose original quando a reação adversa tiver diminuído.

Neutrófilos < 250/mm³, AST/ALT > 10 vezes o limite superior de normalidade ou reações adversas graves e/ou persistentes: suspender permanentemente.

Monitorização:

Radiografia de tórax, ECG, hemograma completo com contagem diferencial (basal e de rotina durante o tratamento), provas de função hepática, creatinina sérica, eletrólitos, triglicerídeos, provas de função tireoidiana (basal e de rotina durante o tratamento); peso; exame oftalmológico (basal e periódico, ou como novos sintomas oculares); os pacientes com anormalidades cardíacas preexistentes ou câncer em estágio avançado devem realizar ECGs antes e durante o tratamento.

Conduta Nutricional:

Falta de apetite ou alteração de paladar: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as

refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Xerostomia: estimular o consumo de bebidas cítricas, de goma de mascar e balas de limão; líquidos às refeições e nos horários intermediários. Consumir preparações com molhos, caldos e sopas.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

ALFAPEGINTERFERONA 2A

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente antiproliferativo, antiviral, agente imunológico.

Sinônimos: Alfainterferona 2a (Conjugado PEG), Alfainterferona 2a Peguilado, Peginterferon Alfa-2a.

Apresentação Comercial: Pegasys 180mcg/0,5 mL seringa injetável.

Indicações: tratamento da hepatite C crônica, isoladamente ou combinada com a ribavirina, em pacientes com hepatopatia compensada e evidências histológicas de cirrose (classe A de Child-Pugh) e pacientes com AIDS clinicamente estável; tratamento de pacientes com hepatite B crônica HBeAg positivos e HBeAg negativos com hepatopatia compensada e evidências de replicação viral e inflamação hepática.

Fator de Risco na Gravidez: C/X em combinação com ribavirina.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: baixo (10 - 30%).

Pré-medicação:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas. O uso de corticoides é contraindicado para drogas como aldesleucina e interferon (*Buzaid Ac et al Clin Cancer Res 2001;7:2611-2619*).

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas: usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Reconstituição: pronto para uso. Descartar a porção não utilizada.

Diluição: pronto para uso. Descartar a porção não utilizada.

Estabilidade: até a data de validade entre 2 e 8°C.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

> 10%

Dermatológicas: alopecia, prurido, dermatite;

Gastrointestinais: náusea e vômito, anorexia, diarreia, perda de peso, dor abdominal;

Hematológicas: neutropenia, linfopenia, anemia;

Hepáticas: aumento de ALT 5 - 10 vezes o limite superior normal durante/após tratamento, aumento de ALT > 10 vezes o limite superior normal durante/após tratamento;

Locais: reação no local da injeção;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, mialgia, rigidez, artralgia;

Respiratórias: dispneia;

SNC: cefaleia, fadiga, hipertermia, insônia, depressão, tontura, irritabilidade, ansiedade ou nervosismo, dor.

1 a 10%

Dermatológicas: dermatite, *rash* cutâneo, ressecamento da pele, eczema;

Endócrinas e metabólicas: hipotireoidismo, hipertireoidismo;

Gastrointestinais: perda de peso, dispepsia, xerostomia;

Hematológicas: redução plaquetária < 50.000/mm³, trombocitopenia, linfopenia, anemia;

Hepáticas: descompensação hepática;

Neuromusculares e esqueléticas: dorsalgia ou lombalgia;

Oculares: turvamento da visão;

Respiratórias: tosse, dispneia, dispneia de esforço;

SNC: comprometimento da concentração, comprometimento da memória, alteração do humor;

Miscelânea: diaforese, infecção bacteriana.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Agressividade, anafilaxia, angina, angioedema, arritmia, arritmias supraventriculares, broncoconstrição, bronquiolite obliterante, colangite, colite, coma, comprometimento da audição, descompensação hepática, diabete *mellitus*, disfunção hepática, dispneia de esforço, distúrbios autoimunes, dor torácica, embolia pulmonar, endocardite, esteatose hepática, hemorragia cerebral, hemorragia retiniana, hiperglicemia, hipertensão arterial, hipoglicemia, ideação suicida, infarto do miocárdio, infiltrados pulmonares, influenza, manchas algodonsas, miosite, neurite óptica, neuropatia periférica, overdose pelo medicamento, pancreatite, papiledema, perda da audição, pneumonia, pneumonite intersticial, psicose, púrpura trombocitopênica trombótica, reações de hipersensibilidade,

redução de hemoglobina, redução do hematócrito, redução ou perda da visão, retinopatia, sangramento GI, sarcoidose, suicídio, úlcera de córnea, úlcera péptica, urticária.

Interações Medicamentosas:

A alfaferon 2a inibe fracamente a CYP1A2, mas não há interações conhecidas para as quais seja recomendado evitar o uso concomitante. Pode aumentar os níveis e efeitos da aldesleucina, de ribavirina, zidovudina e derivados da teofilina. Não há interações significativas conhecidas envolvendo redução do efeito. Pacientes com hepatite C devem evitar o consumo de etanol.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Clcr < 50 mL/min: ter cuidado, observando a ocorrência de toxicidade.

Nefropatia em estágio final que exige hemodiálise: 135 mcg/semana e observar a ocorrência de toxicidade.

Hepatite C: se houver aumento progressivo da ALT em relação ao valor inicial, diminuir a dose para 135 mcg/semana. Se a ALT continuar aumentando ou for acompanhada por um aumento de bilirrubinas ou descompensação hepática, suspender a terapia imediatamente.

Hepatite B: ALT > 5 vezes o limite superior normal: monitorizar provas de função hepática com maior frequência; considerar a diminuição da dose para 135 mcg/semana ou suspender o medicamento temporariamente (a administração pode ser reiniciada após o aumento da ALT desaparecer).

ALT > 10 vezes o limite superior normal: considerar a suspensão do medicamento.

Monitorização:

A gravidez deve ser investigada em mulheres em idade fértil que serão submetidas ao tratamento ou cujos parceiros serão submetidos ao tratamento. Na terapia combinada com ribavirina, deve-se realizar mensalmente um teste de gravidez por até 6 meses após a suspensão da terapia. Exames hematológicos padrão devem ser realizados antes do início da terapia, na segunda semana e, em seguida, periodicamente. Exames bioquímicos padrão devem ser realizados antes do início da terapia, na quarta semana e, em seguida, periodicamente. Observar a presença de depressão e outros sintomas psiquiátricos antes e durante a terapia; exame oftalmológico antes do início da terapia e periodicamente em pacientes com distúrbios prévios; ecocardiograma antes do início da terapia em pacientes com cardiopatia; níveis séricos do RNA do vírus da hepatite C após 12 semanas de tratamento. Considerar a suspensão do tratamento se os exames virológicos indicarem ausência de resposta na décima segunda semana.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Falta de apetite e perda de peso: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

ALFAPEGINTERFERONA 2B

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente antiproliferativo, antiviral, agente imunológico.

Sinônimos: Alfainterferona 2b (Conjugado PEG), alfainterferona 2b peguilado, peginterferon Alfa-2b.

Apresentação Comercial: Pegintron 80 mcg, 100 mcg e 120 mcg/ampola injetável.

Indicações: tratamento da hepatite C crônica (como monoterapia ou em combinação com a ribavirina) em pacientes adultos que nunca utilizaram a alfa-interferona e apresentam hepatopatia compensada.

Fator de Risco na Gravidez: C/X em combinação com ribavirina.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação: não é necessário.

Preparo/Administração:

Reconstituição: adicionar lentamente 0,7 mL do diluente fornecido (água estéril para injeção). Girá-lo delicadamente. Não armazenar o frasco novamente após a remoção da dose e descartar a porção não utilizada.

Estabilidade: após reconstituição é de 24 horas, 2 - 8°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser administrado imediatamente.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

> 10%

Dermatológicas: alopecia, prurido, ressecamento da pele;

Gastrointestinais: náusea, anorexia, diarreia, dor abdominal, perda de peso;

Hematológicas: neutropenia, trombocitopenia;

Locais: reação ou inflamação no local da injeção;

Miscelânea: infecção viral;

Neuromusculares e esqueléticas: mialgia, fraqueza, dor musculoesquelética, artralgia, rigidez;

SNC: cefaleia, fadiga, depressão, ansiedade e/ou labilidade ou irritabilidade emocional, insônia, febre, tontura.

1 a 10%

Cardiovasculares: dor torácica, rubor;

Dermatológicas: rash cutâneo;

Endócrinas e metabólicas: hipotireoidismo, distúrbio menstrual, hipertireoidismo;

Gastrointestinais: vômito, dispepsia, xerostomia, constipação, alteração do paladar;

Hepáticas: aumento de transaminases, hepatomegalia;

Locais: dor no local da injeção;

Miscelânea: diaforese, anticorpos neutralizadores;

Oculares: conjuntivite, turvamento da visão;

Respiratórias: faringite, tosse, sinusite, dispneia, rinite;

SNC: comprometimento da concentração, mal-estar, nervosismo, agitação.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Alucinações, anafilaxia, anemia, anemia aplástica, angina, angioedema, aplasia eritrocitária pura, arritmia, arritmia supraventricular, ataque isquêmico passageiro, aumento da creatinina sérica, broncoconstrição, bronquiolite obliterante, cegueira, citopenia, colite hemorrágica, colite isquêmica, colite ulcerativa, comportamento agressivo, comportamento suicida, derrame pericárdico, derrame pleural, diabetes mellitus, edema macular, encefalopatia, enfisema, enxaqueca, eritema multiforme, estomatite aftosa, fototoxicidade, gastrenterite, hemorragia cerebral, hemorragia retiniana, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipotensão arterial, ideação homicida, ideação suicida, infarto do miocárdio, infiltrados pulmonares, insuficiência renal, isquemia cerebral, isquemia retiniana, leucopenia, manchas algodonsas, miocardiopatia, miosite, necrólise epidérmica tóxica, necrose no local da injeção, nefrite intersticial, neurite óptica, neuropatia periférica, overdose medicamentosa, pancreatite, papiledema, paralisia nervosa (facial e/ou oculomotora), perda de consciência, pneumonia, pneumonia intersticial, pneumonite, polineuropatia, psicose, psoríase, reações de hipersensibilidade, recaída de vício (de drogas), redução ou perda de visão, sarcoidose, sepse, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome similar ao lúpus, suicídio, taquicardia, tireoidite, trombocitopenia autoimune (com ou sem púrpura), trombose retiniana arterial ou venosa, urticária, vasculite.

Interações Medicamentosas:

A alfapeginterferona 2b inibe a CYP1A2 (fraco), mas não há interações conhecidas para as quais seja recomendado evitar o uso concomitante. A alfapeginterferona 2b pode aumentar os níveis e efeitos da aldesleucina, da ribavirina, zidovudina e derivados da teofilina. A alfapeginterferona 2b pode reduzir os níveis e efeitos de substratos da CYP2C9 (alto risco) e substratos da CYP2D6. Pacientes com hepatite C devem evitar o consumo de etanol.

Ajuste de Dose na Insuficiência Renal e Hepática:

Monitorizar sinais e sintomas de toxicidade e, se ocorrer, ajustar a dose. Não utilizar em pacientes com Clcr < 50 mL/min. Pacientes foram excluídos dos estudos clínicos quando a creatinina sérica era > 1,5 vez o limite superior normal.

Contraindicada na hepatopatia descompensada.

Ajuste da Dose na Toxicidade Hematológica:

Hemoglobina:

Hemoglobina < 10 g/dL: continuar a dose atual de alfapeginterferona 2b e diminuir a dose da ribavirina em 200 mg/dia.

Hemoglobina < 8,5 g/dL: suspender permanentemente a alfapeginterferona 2b e a ribavirina.

Diminuição da hemoglobina > 2 g/dL em qualquer período de 4 semanas e cardiopatia estável: diminuir a dose da alfapeginterferona 2b em 50% e diminuir a dose da ribavirina em 200 mg/dia. Hemoglobina < 12 g/dL após a redução

da dose da ribavirina: suspender definitivamente a alfapeginterferona 2b e a ribavirina.

Leucócitos:

Contagem leucocitária $< 1,5 \times 10^9/L$: diminuir a dose da alfapeginterferona 2b em 50%.

Contagem leucocitária $< 1,0 \times 10^9/L$: suspender permanentemente a alfapeginterferona 2b e a ribavirina.

Neutrófilos:

Contagem de neutrófilos $< 0,75 \times 10^9/L$: diminuir a dose da alfapeginterferona 2b em 50%.

Contagem de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$: suspender permanentemente a alfapeginterferona 2b e a ribavirina.

Plaquetas:

Contagem plaquetária $< 80 \times 10^9/L$: diminuir a dose da alfapeginterferona 2b em 50%.

Contagem plaquetária $< 50 \times 10^9/L$: suspender permanentemente a alfapeginterferona 2b e a ribavirina.

Monitorização:

Hormônio estimulador da tireoide de referência e periódico, hematologia (inclusive hemograma completo com contagem diferencial, plaquetas), exames químicos (inclusive provas de função hepática), triglicerídeos. Avaliar a ocorrência de depressão e outros sintomas psiquiátricos antes e após o início da terapia; exame oftalmológico de referência; exame oftálmico periódico em pacientes com retinopatia diabética ou hipertensiva; ecocardiograma de referência em pacientes com cardiopatia; níveis séricos de RNA do vírus da hepatite C, glicemia ou Hb A1c (para pacientes com diabetes *mellitus*).

Nota:

Na terapia combinada com ribavirina, os testes de gestação (para mulheres em idade fértil que estejam recebendo tratamento ou que tenham parceiros homens que estejam recebendo tratamento) continuam mensalmente até 6 meses após a suspensão da terapia.

Conduta Nutricional:

Náuseas: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Anorexia ou perda de peso: ingerir alimentos conforme aceitação em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e ao preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

ALTRETAMINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico (miscelânea).

Sinônimos: Hexametilmelamina, HEXM, HMM, HXM.

Apresentação Comercial: Hexalen 50mg/cápsula.

Indicações: tratamento do câncer de ovário.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: moderado a alto.

Pré-medicação:

Profilaxia recomendada. Iniciar antes da quimioterapia:

Granisetrona 2mg,VO, diariamente ou 1mg,VO, 2 vezes ao dia, ou ondansetrona 16 - 24mg,VO, diariamente. Opcional: lorazepam 0,5 - 2mg,VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Preparo/Administração:

Administrar a dose total diária dividida em 3 - 4 doses após as refeições e antes de dormir.

Reações Adversas:

>10%

Gastrointestinais: náusea ou vômito, diarreia;
Hematológicas: anemia, leucopenia, neutropenia;
SNC: neuropatia sensorial periférica, neurotoxicidade (pode ser progressiva e limitada pela dose).

1 a 10%

Gastrointestinais: cólicas estomacais, anorexia;
Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina;
Hematológicas: trombocitopenia;
SNC: crises convulsivas, fadiga.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Alopecia, ataxia, depressão, distúrbios de humor, hepatotoxicidade, prurido, rash cutâneo, tontura.

Interações Medicamentosas:

A altretamina pode aumentar os níveis e efeitos de antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, leflunomida, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da altretamina podem ser aumentados por inibidores da MAO e trastuzumabe.

A altretamina pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da altretamina podem ser reduzidos por equinócea e piridoxina.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

Ajuste da Dose na Toxicidade:

Suspender temporariamente por 14 dias ou mais e continuar com dose alterada no caso de contagem plaquetária $< 75.000/mm^3$, contagem leucocitária $< 2.000/mm^3$ ou contagem de granulócitos $< 1.000/mm^3$, neurotoxicidade progressiva e intolerância GI não responsiva a esquemas antieméticos.

Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial, provas de função hepática; exames neurológicos.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

AMIFOSTINA

Categoria Terapêutica: adjuvante, agente quimioprotetor (citoprotetor), antídoto.

Sinônimos: Etiofós, Gamafós.

Apresentação Comercial: Ethyl 500 mg/frasco.

Indicações: reduz a incidência da xerostomia moderada a grave em pacientes submetidos à radioterapia pós-operatória de câncer de cabeça e pescoço, em que o porte da radiação inclui porção substancial de glândulas parótidas; reduz a nefrotoxicidade cumulativa associada à administração repetida de cisplatina.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:

Baixo (10 - 90%) - dose igual ou menor 300 mg/m².

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Moderado (30 - 90%) - dose maior que 300 mg/m².

No D1: ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV e dexametasona 12 mg, IV.

No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg,VO, no D1 e 80 mg,VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg,VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina,VO.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir cada frasco com 9,7 mL de SF estéril para via IV. Reconstituir com 2,5 mL de SF ou água estéril para injeção para via SC.

Diluição: diluir em bolsas de infusão de polivinilcloreto com SF estéril até a concentração final de 5 - 40 mg/mL.

Estabilidade: após reconstituição (500 mg/10 mL), a diluição é de 5 horas TA ou 24 horas 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: ao longo de 3 minutos (antes da radioterapia) ou 15 minutos (antes da cisplatina). A administração por infusão mais longa está associada a maior incidência de efeitos colaterais. Os pacientes devem ser mantidos em decúbito dorsal durante a infusão.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

1 a 10%

Cardiovasculares: hipotensão arterial (dose dependente).

Gastrointestinais: náusea ou vômito.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Anafilaxia, apneia, arritmia, bradicardia, calafrios, crise convulsiva, dermatite esfoliativa, dorsoalgia ou lombalgia, dor torácica, eritema multiforme, erupções cutâneas, espirros, extrassístoles, febre, fibrilação atrial, flutter atrial, hipertensão arterial (passageira), hipocalcemia, hipóxia, insuficiência renal, isquemia miocárdica, necrólise epidérmica tóxica, parada cardíaca, parada respiratória, prurido, reações anafilactoides, reações de hipersensibilidade (febre, dispneia, edema laríngeo, hipóxia, rash cutâneo), rigidez, rubor, síncope, síndrome de Stevens-Johnson, soluço, sonolência, taquicardia, taquicardia supraventricular, tensão torácica, tontura, toxoderma, urticária.

A infusão de amifostina deve ser interrompida quando a pressão arterial sistólica diminui significativamente em relação à de referência, como definido a seguir:

	Pressão sistólica basal (mmHg)				
	< 100	100-119	120-139	140-179	≥ 180
Diminuição da pressão sistólica durante a infusão de amifostina (mmHg)	20	25	30	40	50

Quando a pressão arterial retorna ao normal em 5 minutos (auxiliada por administração de líquido e tratamento postural) e o paciente torna-se assintomático, a infusão pode ser reiniciada, de modo que a dose total de amifostina possa ser administrada. Quando a dose total não pode ser completamente administrada, a dose de amifostina nos ciclos subsequentes deve ser ajustada.

Interações Medicamentosas:

Os níveis e efeitos da amifostina podem ser aumentados por anti-hipertensivos.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

Monitorização:

A pressão arterial deve ser monitorizada a cada 5 minutos durante a infusão e após a administração, quando clinicamente indicado. O início médio da hipotensão arterial é de 14 minutos, na infusão de 15 minutos e a duração média é de 6 minutos.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

AMINOGLUTETIMIDA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor de aromatase, inibidor enzimático, antagonista hormonal, anti-adrenal, inibidor não esteroideal de aromatase.

Sinônimos: AG, AGT.

Apresentação Comercial: Orimeten 250 mg/comprimido.

Indicações: supressão da função adrenal em pacientes selecionados com síndrome de Cushing.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo a baixo.

Preparo/Administração:

Administrar a cada 6 horas para reduzir a incidência de náusea e vômito.

Estabilidade: conservar em TA, nunca maior que 30°C.

Reações Adversas:

A maioria dos efeitos adversos diminui tanto na incidência quando na severidade após as primeiras 2 - 6 semanas de tratamento.

> 10%

SNC: cefaleia, tontura, sonolência, letargia, falta de coordenação;

Dermatológicas: erupção cutânea;

Gastrointestinais: náusea, anorexia;

Hepáticas: icterícia colestática;

Neuromusculares e esqueléticas: mialgia;

Renais: nefrotoxicidade;

Respiratórias: dano alveolar.

1 a 10%

Cardiovasculares: hipotensão, taquicardia, ortostase;

Dermatológicas: hirsutismo, prurido;

Endócrinas e metabólicas: insuficiência adreno-cortical;

Gastrointestinais: vômito.

< 1%

Supressão adrenal, hepatotoxicidade, hipercolesterolemia, hipercalemia, hipotireoidismo, bócio, masculinização das mulheres, hipersensibilidade pulmonar, urticária; casos raros de neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia e agranulocitose foram reportados.

Interações Medicamentosas:

A aminoglutetimida pode diminuir o efeito terapêutico da dexametasona, varfarina, medroxiprogesterona, megestrol e tamoxifeno. A aminoglutetimida pode diminuir os níveis e efeitos da aminofilina, benzodiazepínicos, bloqueadores de canais de cálcio, citalopram, claritromicina, ciclosporina, diazepam, eritromicina, estrógenos, fluvoxamina, metsuximida, mirtazapina, nateglinide, nefazodona, nevirapina, fenitoína, inibidores da bomba de prótons, inibidores de protease, ropinirol, sertralina, tacrolimo, teofilina, venlafaxina, voriconazol e outras drogas metabolizadas pela CYP1A2, 2C19 ou 3A4.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Considerar redução de dose em caso de comprometimento renal.

Monitorização:

Monitorizar com cautela a resposta adreno-cortical através do cortisol plasmático até que o nível de supressão desejado seja atingido. A substituição por mineralocorticoide (fludrocortisona) pode ser necessária em até 50% dos pacientes. Se substituição com glicocorticoide for necessária, 20 - 30 mg de hidrocortisona oral pela manhã compensará a secreção endógena.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

ANASTROZOL

Categoria Terapêutica: inibidor não-hormonal da aromatase, antineoplásico, inibidor da aromatase, agente endócrino-metabólico.

Apresentação Comercial: Arimidex 1mg/comprimido revestido.

Indicações: tratamento do câncer de mama em mulheres pós-menopausa, receptor hormonal positivo ou desconhecido, após ou não tratamento com tamoxifeno; carcinoma de próstata; endometriose; tumor maligno do endométrio do corpo uterino; tumor maligno de mama masculino, tumor mulleriano misto; ginecomastia puberal.

Fator de Risco na Gravidez: X (FDA).

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo a baixo.

Preparo/Administração:

Os comprimidos devem ser tomados com o auxílio de um líquido (água). O comprimido não deve ser mastigado. Se uma dose for esquecida, não tomar dose adicional. Apenas retornar ao tratamento habitual.

Estabilidade: armazenar à TA (20 - 25°C).

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: edema, hipertensão, vasodilatação;

Dermatológicas: erupções cutâneas;

Gastrointestinais: náusea;

Hematológicas: fogachos;

Neuromusculares e esqueléticas: dor nas articulações (artralgia), enrijecimento, artrite, dor nas costas, artropatia, dor óssea, osteoporose;

SNC: cefaleia, fadiga, astenia, tontura.

1 a 10%

Cardiovasculares: angina, dor torácica, doença isquêmica cardiovascular, infarto do miocárdio, edema periférico, tromboflebite;

Hematológicas: anemia, trombose venosa profunda, leucopenia, desordem tromboembólica;

Neuromusculares e esqueléticas: artropatia, fratura óssea, hipertonia, mialgia.

Dermatológicas: alopecia, reações alérgicas, prurido;

Gastrointestinais: diarreia, vômito, ganho de peso, dor abdominal, constipação, indigestão, perda de apetite, xerostomia;

Endócrinas e metabólicas: anorexia, hipercolesterolemia, sudorese;

Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina, aumento de AST e ALT;

Geniturinárias: secreção vaginal, sangramento vaginal, doença infecciosa do trato urinário;

Oculares: catarata;

SNC: sonolência, síndrome do túnel do carpo, isquemia cerebral, insônia, letargia, parestesia;

Miscelânea: doença infecciosa, linfedema.

< 1%

Aumento na gama GT e bilirrubina, hepatite, urticária, dedos em gatilho, eritema multiforme, reações anafilactoides, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, hipersensibilidade, coceira.

Interações Medicamentosas:

O anastrozol não deve ser administrado concomitantemente ao tamoxifeno e/ou outros tratamentos com estrogênio e derivados devido à diminuição da ação farmacológica. O anastrozol inibe fracamente a CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4. Evitar consumo de cimífuga, lúpulo, alcaçuz, trevo vermelho, o tomilho e a angélica chinesa.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Não se recomenda nenhuma alteração posológica. Anastrozol não foi investigado em pacientes com insuficiência renal ou hepática severa. O risco/benefício potencial para tais pacientes deve ser cuidadosamente avaliado antes da administração.

Monitorização:

Densidade mineral óssea, colesterol total e LDL.

Conduta Nutricional:

Náuseas: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

APREPITANTO

Categoria Terapêutica: antiemético, antagonista do receptor para substância p/neurocinina 1.

Apresentação Comercial: Emend 125 mg e 80 mg/cápsula.

Indicações: prevenção de náusea e vômito agudos e tardios associados à quimioterapia alta e moderadamente emetogênica (em combinação com outros antieméticos); prevenção de náusea e vômito pós-operatório.

Fator de Risco na Gravidez: B.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Preparo/Administração

Administrar com ou sem alimento. A primeira dose deve ser dada 1 hora antes da terapia antineoplásica e as doses subsequentes pela manhã. No caso de pós-operatório, administrar dentro de 3 horas antes da indução, respeitando também as restrições dietéticas prévias à cirurgia.

Estabilidade: armazenar em TA.

Reações Adversas:

> 10%

SNC: fadiga;

Gastrointestinais: náusea, constipação;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

Miscelânea: soluços.

1 a 10%

Cardiovasculares: hipotensão, bradicardia, rubor;

SNC: tontura, cefaleia;

Endócrinas e metabólicas: desidratação, anorexia;

Gastrointestinais: diarreia, dispepsia, dor abdominal, estomatite, desconforto epigástrico, gastrite, dor de garganta;

Hepáticas: transaminases aumentadas;

Renais: proteinúria, BUN aumentado;

Respiratórios: soluços.

> 0,5%

Refluxo ácido, acne, decréscimo de albumina, aumento da fosfatase alcalina, anemia, ansiedade, perda de apetite, artralgia, dor dorsal, bilirrubina aumentada, candidíase, confusão, conjuntivite, tosse, desordem na deglutição, depressão, diabetes *mellitus*, diaforese, disfagia, dispneia, disúria, edema, eructação, eritrocitúria, neutropenia febril, flatulência, herpes simplex, hiperglicemia, hipertensão, hipoestesia, hipocalemia, hiponatremia, hipotermia, hipovolemia, hipóxia, glicosúria, aumento de leucócitos, leucocitúria, mal-estar, fraqueza muscular, infarto do miocárdio, dor musculoesquelética, mialgia, secreção nasal, obstipação, dor, palpitação, dor pélvica, neuropatia periférica, faringite, pneumonite, embolia pulmonar, erupções, insuficiência renal, falência respiratória, insuficiência respiratória, rigor, aumento da salivação, neuropatia sensorial, choque séptico, síncope, taquicardia, distúrbio do paladar, trombocitopenia, tremor, infecção do trato urinário, urticária, distúrbio vocal, perda de peso, xerostomia.

< 0,5% (eventos adversos relatados pós-comercialização)

Reação anafilática, angioedema, desorientação, úlcera duodenal, disartria, enterocolite, reação de hipersensibilidade, miose, sepse neutropênica, pneumonia, prurido, distúrbio sensorial, síndrome Stevens-Johnson, diminuição da acuidade visual, chiado.

Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de aprepitanto com cisaprida, everolimo, pimozida e tolvaptana. O aprepitanto pode aumentar os níveis e efeitos de benzodiazepínicos, cisaprida, colchicina, corticosteroides sistêmicos, substratos da CYP3A4, diltiazem, eplerenona, everolimo, fentanila, halofantrina, pimecrolimo, pimozida, ranolazina, salmeterol, saxagliptina, tolbutamida e tolvaptana. Os níveis e efeitos do aprepitanto podem ser aumentados por agentes antifúngicos (derivados azoles, sistêmicos), inibidores fortes e moderados da CYP3A4, dasatinibe e diltiazem.

O aprepitanto pode diminuir os efeitos de contraceptivos (progestinas), substratos da CYP2C9 (alto risco), contraceptivos orais (estrogênios), varfarina e saxagliptina. Os níveis e efeitos do aprepitanto podem ser diminuídos por indutores fortes da CYP3A4, deferasirox e derivados da rifamicina.

Evitar consumo de erva-de-são-joão devido à redução dos níveis de aprepitanto. Evitar consumo de suco de uva devido ao aumento dos níveis de aprepitanto.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal em estágio terminal submetidos à hemodiálise.

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Não há dados clínicos/farmacocinéticos que sustentem ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal grave.

Monitorização:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

Estomatite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Anorexia ou perda de peso: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

ASPARAGINASE

Categoria Terapêutica: antineoplásico (miscelânea).

Sinônimos: *E. coli* asparaginase, *Erwinia* asparaginase, L-asparaginase.

Apresentação Comercial: Elspar 10.000 UI/frasco.

Indicações: tratamento da leucemia linfocítica aguda (LLA).

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo (< 10 %).

Pré-medicação:

Pode ser incorporado ao esquema de Baixo Potencial, se necessário:
Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Reconstituição: IV - reconstituir cada frasco com 1 - 5 mL de água estéril para injeção ou SF. IM - reconstituir cada frasco com 1 - 5 mL de SF. Agitar bem, mas não com muita força. Pode ser utilizado um filtro de 5 microns para remover possíveis partículas gelatinosas similares a fibras da solução (não utilizar filtro de 0,2 micron pois ele foi associado à perda da potência) formadas sobre o local.

Diluição: IM padrão - 2.000, 5.000 ou 10.000 UI/mL. IV padrão - diluir em 50 - 250 mL de SF ou SG 5%.

Preparação da dose de teste: reconstituir com 5 mL de SF ou água estéril para injeção (2.000 unidades/mL), reter 0,1 mL e adicionar 9,9 mL de SF (20 unidades/mL). A dose de teste é de 0,1 mL (2 unidades).

Estabilidade: após reconstituição é de 8 horas. Após diluição para infusão IV é de 8 horas em TA ou sob refrigeração.

Tempo de infusão: IV - administrar ao longo de, no mínimo, 30 - 60 minutos. O fabricante recomenda uma dose de teste (0,1 mL de uma solução diluída de 20 unidades/mL) antes da administração inicial e quando administrado após um intervalo de 7 dias ou mais. No local da prova cutânea, deve ser observado por, pelo menos, 1 hora se há formação de pústula ou eritema.

Administração via IM, IV ou ID (apenas para a prova cutânea); em protocolos específicos é administrada via SC. IM: as doses devem ser administradas como injeção IM profunda em um músculo grande. Volumes > 2 mL devem ser divididos e administrados em 2 locais separados.

Nota:

A administração IV aumenta muito o risco de reações alérgicas e deve ser evitada quando possível. A prova cutânea negativa não exclui a possibilidade de reação alérgica. A dessensibilização pode ser realizada em pacientes que se mostram hipersensíveis pelo prova cutânea intradérmica ou que receberam terapia prévia com o medicamento. Manter sempre disponível epinefrina, difenidramina e hidrocortisona. Manter o acesso venoso no local. Um médico deve estar sempre de prontidão.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

> 10%

Endócrinas e metabólicas: hiperglicemia e/ou intolerância à glicose;

Gastrointestinais: anorexia e cólicas abdominais, náusea e vômito, pancreatite aguda;

Hematológicas: deficiência grave de proteína C e redução de antitrombina III (podem ser limitadoras da dose ou fatais), 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 (temporários);

Hipersensibilidade: reações alérgicas agudas: anafilaxia, angioedema, artralgia,

broncoespasmo, febre, hipotensão arterial, rash cutâneo, urticária; podem ser limitadoras da dose em alguns pacientes, talvez fatais;

Renais: azotemia;

SNC: agitação, calafrios, crises convulsivas, depressão, fadiga, febre, coma, confusão mental, estupor, sonolência.

1 a 10%

Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia;

Gastrointestinais: estomatite;

Miscelânea: formação de anticorpos e/ou imunogenicidade, reação alérgica (inclusive anafilaxia).

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais) e/ou frequência não definida

Alucinações, aumento de amônia sérica, aumento do tempo de protrombina, aumento do tempo parcial de tromboplastina, cefaleia, cetoacidose, desorientação, diabetes insulino-dependente, edema periférico, esteatose hepática, glicosúria, hemorragia intracraniana, hemorragia vascular cerebral, hiperlipidemia ou hipolipidemia, hipertermia, hipocolesterolemia, hipotensão arterial, insuficiência renal, insuficiência renal aguda, irritabilidade, laringoespasmo, pancreatite hemorrágica, perda de peso, poliúria, proteinúria, prurido, pseudocisto pancreático, rash cutâneo, redução de albumina, redução do colesterol sérico, redução do fibrinogênio, síndrome da má absorção, sintomas parkinsonianos (incluindo tremores e aumento do tônus muscular), sonolência, tosse, trombose, trombose do seio sagital, trombose vascular cerebral, trombose venosa, urticária; anemia, leucopenia, mielossupressão leve a moderada, trombocitopenia (início: 7 dias, nadir: 14 dias, recuperação: 21 dias).

Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de asparaginase com natalizumabe e vacinas (BCG e vírus vivos). A asparaginase pode aumentar os níveis e efeitos de dexametasona, leflunomida, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da asparaginase podem ser aumentados por trastuzumabe. A asparaginase pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da asparaginase podem ser reduzidos por equinácea.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cuidado.

Monitorização:

Sinais vitais durante a administração, hemograma completo com contagem diferencial, urinálise, amilase, enzimas hepáticas, parâmetros de coagulação (de referência e periódicos), provas de função renal, glicosúria com fita reagente, glicose sérica, ácido úrico. Observar a ocorrência de reação alérgica, estando preparado para tratar a anafilaxia a cada administração. Monitorizar o início de dor abdominal e alterações do estado mental.

Conduta Nutricional:

Anorexia: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

AZACITIDINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor da metilação do DNA.

Sinônimos: 5-azacitidina, 5-AZC, AZA-CR, Ladacamicina.

Apresentação Comercial: Vidaza 100 mg/frasco injetável.

Indicações: tratamento da síndrome mielodisplásica.

Fator de Risco na Gravidez: D

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: moderado (30 - 90%).

Pré-medicação:

No D1: ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1mg), IV e dexametasona 12 mg, IV. No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

Preparo/Administração:

Reconstituição: no caso de SC, reconstituir lentamente cada frasco com 4 mL de água estéril (25 mg/mL). Agitar vigorosamente o frasco ou rotacionar até obter uma suspensão uniforme, turva. Para IV, reconstituir cada frasco com 10 mL de água estéril para injeção (10 mg/mL). Agitar vigorosamente até limpidez. Diluição: diluir solução reconstituída IV em 50 - 100 mL de SF ou ringer lactato para infusão.

Cuidados na administração SC: ressuspender o conteúdo da seringa invertendo-a 2 - 3 vezes vigorosamente, rolando a seringa entre as palmas das mãos por 30 segundos, imediatamente antes da administração. Doses acima de 4 mL devem ser divididas igualmente em 2 seringas e injetadas em locais separados, fazendo um rodízio dos sítios para cada injeção (coxa, abdômen ou braço superior). Novas injeções devem ser administradas pelo menos uma polegada do local da aplicação anterior e nunca devem ser administradas em área onde o local seja mole, lesionado, vermelho ou rígido.

Nota:

Incompatível com SG 5%, hetamido ou soluções contendo bicarbonato.

Estabilidade: (SC): após a reconstituição é de 1 hora TA ou 8 horas 2 - 8°C. IV: muito limitada, administrar imediatamente após preparo.

Tempo de Infusão: administrar dose total dentro de um período de 10 - 40 min. A infusão deve ser completa dentro de 1 hora após a reconstituição.

Potencial vesicante/irritante: presença de cristais não dissolvidos nas injeções subcutâneas podem provocar lesões no local.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: hipotensão arterial (a incidência pode estar relacionada à dose e à velocidade da infusão), edema periférico, dor torácica, palidez, edema depressível;

Dermatológicas: equimose, petéquias, alopecia, eritema, lesões cutâneas, *rash* cutâneo;

Gastrointestinais: náusea, vômito, mucosite, diarreia, constipação, anorexia, perda de peso, dor abdominal, redução do apetite, sensibilidade abdominal;

Hematológicas: anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, neutropenia

febril. Nadir: dias 10 - 17 Recuperação: dias 28 - 31;
Hepáticas: aumento de enzimas hepáticas;
Local (área da injeção IV): hiperemia, irritação e endureção;
Subcutânea: eritema, dor, equimose;
Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, rigidez, artralgia, dor em extremidades, dorsalgia ou lombalgia, mialgia;
Respiratórias: tosse, dispneia, faringite, epistaxe, nasofaringite, infecção das vias aéreas superiores, tosse produtiva, pneumonia;
SNC: pirexia, fadiga, cefaleia, tontura, ansiedade, depressão, insônia, mal-estar, dor.
Miscelânea: diaforese.

5 a 10%

Cardiovasculares: sopro cardíaco, taquicardia, edema periférico, síncope, dor na parede torácica, dor pós-procedimento, hipoestesia;
Dermatológicas: celulite, urticária, nódulo cutâneo, ressecamento da pele;
Gastrointestinais: dor na região abdominal superior, sangramento gengival, petéquias na mucosa oral, estomatite, dispepsia, hemorróidas, distensão abdominal, fezes líquidas, disfagia, ulceração na língua;
Geniturinárias: disúria, ITU;
Hematológicas: hematoma, hemorragia pós-procedimento;
Local (área da injeção): prurido, alteração da pigmentação, edema, granuloma;
Neuromusculares e esqueléticas: câimbras;
Respiratórias: estertores, rinorreia, sibilos, redução dos ruídos respiratórios, derrame pleural, gotejamento retrorinal, roncos, atelectasia, congestão nasal, sinusite;
SNC: letargia;
Miscelânea: diaforese, herpes simples, linfadenopatia, sudorese noturna, reação transfusional, hemorragia bucal.

< 5% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

agranulocitose, choque anafilático, convulsões, depressão da medula óssea, desidratação, diverticulite, esplenomegalia, ICC, pioderma gangrenoso, reação de hipersensibilidade; mialgia, fraqueza e letargia evoluindo para a sonolência, estupor ou coma.

Interações Medicamentosas:

A azacitidina pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da azacitidina podem ser aumentados por trastuzumabe. A azacitidina pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da azacitidina podem ser reduzidos por equinácea.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Ajuste da dose baseado nos eletrólitos séricos: o fabricante recomenda que, se o bicarbonato sérico cair para menos de 20 mEq/L (diminuição inexplicável), reduzir a dose em 50% no ciclo seguinte. Quando ocorrer aumento inexplicado do BUN ou da creatinina sérica, postergar o ciclo seguinte até os valores atingirem os de referência ou normais e, em seguida, reduzir a dose em 50% no ciclo seguinte.

Monitorização:

Provas de função hepática, eletrólitos, hemograma, provas de função renal (BUN e creatinina sérica) devem ser realizados antes do início da terapia. Eletrólitos, função renal (BUN e creatinina) e hemograma devem ser realizados periodicamente para a monitorização da resposta e da toxicidade. No mínimo,

um hemograma deve ser repetido a cada ciclo.

Conduta Nutricional:

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Falta de apetite: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas e, incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

BENDAMUSTINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico (alquilante).

Sinônimos: cytotasan.

Apresentação Comercial: Treanda 25 mg/100 mg frasco; Ribomustin 25 mg/100 mg frasco.

Indicações: leucemia linfocítica crônica e linfoma não-Hodgkin.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: moderado (30 - 90%).

Pré-medicação:

No D1: ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV e dexametasona 12 mg, IV. No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir cada frasco de 25 mg e 100 mg respectivamente com 5 mL e 20 mL de água estéril para injeção (5 mg/mL).

Diluição: a partir da concentração 5 mg/mL, diluir imediatamente em bolsa de infusão SF 500 mL (200 - 600 mcg/mL).

Estabilidade: após diluição é de 24 horas, 2 - 8°C ou 3 horas TA.

Tempo de Infusão: Infundir em não menos de 30 minutos.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

Mielossupressão, distúrbios gastrointestinais, febre, astenia, fadiga, boca seca, sonolência, tosse, dor de cabeça, mucosite e estomatite, reação tipo anafilática, síndrome de lise tumoral, crise hipertensiva, exantema.

Interações Medicamentosas:

Fluvoxamina e ciprofloxacina e, inibidores da CYP1A2 podem diminuir os efeitos da bendamustina. Omeprazol e exposição aos componentes do cigarro podem aumentar os efeitos da bendamustina.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Bendamustina não deve ser usada em pacientes com CrCL < 40 mL/min.

Bendamustina não deve ser usada em pacientes com moderado (AST ou ALT 2,5 - 10x LSN (limite superior ao normal) e bilirrubina total 1,5 - 3 x LSN) ou severo (bilirrubina total > 3 x LSN) comprometimento hepático.

Monitorização:

Monitorizar níveis de potássio e ácido úrico. Usar alopurinol em pacientes de alto risco. Monitorizar parâmetros hematológicos e ecocardiogramas (toxicidade).

Conduta Nutricional:

Mucosite ou Odinofagia: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Falta de apetite ou alteração de paladar: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Xerostomia: estimular o consumo de bebidas cítricas, de goma de mascar e balas de limão; líquidos às refeições e nos horários intermediários. Consumir preparações com molhos, caldos e sopas.

BEVACIZUMABE

Categoria Terapêutica: antineoplásico, anticorpo monoclonal, inibidor do fator de crescimento endotelial vascular.

Sinônimos: anticorpo monoclonal antifator de crescimento endotelial vascular, rhuMAB-VEGF.

Apresentação Comercial: Avastin 100 mg/4 mL e 400 mg/16 mL frasco injetável.

Indicações: tratamento do câncer colorretal; tratamento do câncer pulmonar de células não-pequenas com histologia de células não-escamosas. Em associação com paclitaxel, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com câncer da mama metastático.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo (<10%).

Pré-medicação:

Pode ser incorporado ao esquema de Baixo Potencial, se necessário:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Diluição: diluir a dose prescrita em 100 mL de SF. Não diluir em SG 5%.

Estabilidade: após diluição é de 8 horas, 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: infundir a dose inicial ao longo de 90 minutos.

Geralmente após os outros agentes antineoplásicos. A infusão pode ser encurtada para 60 minutos quando a infusão inicial for bem tolerada. A terceira infusão e as subseqüentes podem ser encurtadas para 30 minutos quando a infusão de 60 minutos for bem tolerada.

Potencial vesicante/irritante: não consta

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: hipertensão arterial, tromboembolia, hipotensão arterial;

Dermatológicas: alopecia, ressecamento da pele, dermatite esfoliativa, alteração da cor da pele;

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia, perda de peso;

Gastrointestinais: dor abdominal, vômito, anorexia, constipação, estomatite, hemorragia GI, dispepsia, distúrbio do paladar, flatulência, diarreia, náusea;

Hematológicas: leucopenia, neutropenia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, mialgia;

Oculares: aumento do lacrimejamento;

Renais: proteinúria;

Respiratórias: infecções das vias aéreas superiores, epistaxe, dispneia.;

SNC: dor, cefaleia, tontura, fadiga, neuropatia sensorial;

Miscelânea: infecções (graves; pneumonia, infecções relacionadas ao cateter e por feridas).

1 a 10%

Cardiovasculares: trombose venosa profunda, trombose arterial, síncope,

trombose venosa intra-abdominal, evento trombótico arterial cardíaco ou cerebrovascular, ICC;

Dermatológicas: distúrbios ungueais, úlcera cutânea, deiscência de sutura.

Endócrinas e metabólicas: desidratação;

Gastrointestinais: xerostomia, colite, íleo paralítico, sangramento gengival, perfuração GI, abscesso intra-abdominal, fístula;

Geniturinárias: poliúria ou urgência miccional, hemorragia vaginal;

Hematológicas: febre neutropênica, trombocitopenia, hemorragia;

Hepáticas: bilirrubinemia;

Respiratórias: alteração da voz, hemoptise (histologia de células não-escamosas);

SNC: confusão mental, marcha anormal.;

Miscelânea: reações à infusão.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Angina, ataque isquêmico passageiro, AVC hemorrágico, complicações da cicatrização, crises hipertensivas, embolia pulmonar, encefalopatia hipertensiva, estenose ureteral, formação de fístula GI, formação de fístula traqueoesofágica, hemorragia pulmonar, hemorragia subaracnoide, hiponatremia, infarto cerebral, infarto do miocárdio, necrose intestinal, obstrução intestinal, oclusão venosa mesentérica, pancitopenia, perfuração do septo nasal, polisserosite, síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, síndrome nefrótica, ulceração anastomótica.

Interações Medicamentosas:

O bevacizumabe pode aumentar os níveis e efeitos de agentes antineoplásicos (antraciclina), irinotecano, sorafenibe e sunitinibe. Os níveis e efeitos do bevacizumabe podem ser aumentados por sunitinibe.

Bevacizumabe não altera significativamente a farmacocinética de irinotecano, capecitabina e oxaliplatina.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

Ajuste da Dose para a Toxicidade:

É recomendada a suspensão temporária em caso de proteinúria moderada a grave ou em pacientes com hipertensão arterial grave não controlada com tratamento clínico. É recomendada a suspensão permanente (pelo fabricante) em pacientes que apresentam deiscência de sutura exigindo intervenção, perfuração GI, crise hipertensiva, sangramento grave, evento trombótico arterial grave, síndrome nefrótica ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível.

Monitorização:

Monitorizar atentamente durante a infusão, observando sinais e sintomas de reação à infusão. Monitorizar o hemograma com contagem diferencial; sinais e sintomas de perfuração, fístula ou abscesso GI (incluindo dor abdominal, constipação, vômito e febre); sinais e sintomas de sangramento, incluindo hemoptise, sangramento GI e/ou do SNC, e/ou epistaxe. Controlar a pressão arterial a cada 2-3 semanas; mais frequentemente quando o paciente apresentar hipertensão arterial durante a terapia. Continuar a monitorizar a pressão sanguínea após a interrupção do tratamento devido à hipertensão arterial induzida pelo bevacizumabe. Observar a ocorrência de proteinúria ou síndrome nefrótica.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/

ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Anorexia, alteração do paladar ou perda de peso: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

Estomatite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

BEXAROTENO

Categoria Terapêutica: antineoplásico (miscelânea).

Sinônimos: não consta.

Apresentação Comercial: Targretin 75 mg/cápsula; Targretin gel 1%/60 g (contém álcool).

Indicações: Linfoma de célula T cutâneo.

Fator de Risco na Gravidez: X.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo a baixo.

Pré-medicação:

Se necessário:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Tomar as cápsulas na mesma hora do dia e junto a uma refeição contendo lipídeos. Se o paciente perder a dose, tomar assim que possível; caso seja próximo do horário da próxima tomada, cancelar a reposição e continuar

o esquema normal. Não dobrar as doses.

No caso de uso tópico, aplicar como orientado, permitindo a secagem antes de cobrir a área. Evitar aplicar em pele normal ou em mucosas. Não usar curativos oclusivos.

Reações Adversas:

10%

Cardiovasculares: edema periférico;

Dermatológicas: *rash* cutâneo, dermatite esfoliativa;

Endócrinas e metabólicas: hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipotireoidismo;

Hematológicas: leucopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

SNC: cefaleia, calafrios;

Miscelânea: infecção.

< 10%

Cardiovasculares: angina de peito, AVC, hemorragia, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca direita, síncope, taquicardia;

Dermatológicas: alopecia, ressecamento da pele, queilite, *rash* cutâneo maculopapular, *rash* cutâneo vesículo-bolhoso, ulceração cutânea;

Endócrinas e metabólicas: hiperglicemia, hipoproteinemia;

Gastrointestinais: dor abdominal, náusea, diarreia, anorexia, vômito, colite, gastroenterite, gengivite, melena, pancreatite;

Geniturinárias: albuminúria, disúria, hematúria;

Hematológicas: anemia hipocrômica, anemia, aumento do tempo de coagulação, eosinofilia, linfocitose, trombocitemia, trombocitopenia;

Hepáticas: aumento da desidrogenase lática, insuficiência hepática;

Neuromusculares e esqueléticas: dor salgueira ou lombalgia, artralgia, mialgia, miastenia, neuropatia;

Oculares: blefarite, ceratite, conjuntivite, defeitos do campo visual, lesão corneana;

Otológicas: otalgia, otite externa;

Renais: disfunção renal;

Respiratórias: aumento da tosse, bronquite, derrame pleural, dispneia, edema pulmonar, faringite, hemoptise, hipóxia, rinite;

SNC: febre, insônia, agitação, ataxia, depressão, hematoma subdural;

Miscelânea: síndrome similar à gripe, infecção bacteriana;

< 1%

Cardiovasculares: edema;

Dermatológicas: *rash* cutâneo, prurido, dermatite de contato, dermatite esfoliativa;

Hematológicas: leucopenia, linfadenopatia;

Neuromusculares e esqueléticas: parestesia;

Respiratórias: faringite, tosse;

SNC: dor, cefaleia, fraqueza;

Miscelânea: infecção, diaforese.

Interações Medicamentosas:

O bexaroteno pode aumentar os níveis e efeitos da vitamina A. Os níveis e efeitos do bexaroteno podem ser aumentados por derivados da tetraciclina.

O bexaroteno pode reduzir os níveis e efeitos de contraceptivos orais (estrogênios e progestinas) e saxagliptina. Os níveis séricos do bexaroteno podem ser aumentados pelo suco de toranja (*grapefruit*), evitar o uso concomitante. Evitar uso de angélica chinesa e erva-de-são-joão pois podem provocar fotossensibilização. A erva-de-são-joão pode diminuir os níveis do bexaroteno.

Suplementos adicionais de vitamina A podem acarretar toxicidade pela vitamina A (ressecamento da pele, irritação, artralgias, mialgias, dor abdominal, alterações hepáticas).

Ajuste da Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Não foram realizados estudos. A insuficiência renal pode acarretar alterações importantes da ligação a proteínas e alterar a farmacocinética do bexaroteno. Espera-se que o comprometimento hepático acarrete numa diminuição do clearance do bexaroteno devido à extensa contribuição hepática para a eliminação.

Monitorização:

Quando se tratar de paciente do sexo feminino, realizar o teste de gravidez 1 semana antes do início do tratamento e, em seguida, 1 vez/mês durante a terapia; realizar perfil lipídico antes do início da terapia e, em seguida, 1 vez/semana até a resposta lipídica ser estabelecida e, posteriormente, em intervalos de 8 semanas; realizar provas de função hepática antes do início da terapia e repetir 1, 2 e 4 semanas após e, posteriormente, em intervalos de 8 semanas quando estáveis; realizar provas de função tireoidiana antes do tratamento e periódicas; realizar hemograma antes do início do tratamento e periodicamente.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Anorexia: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

BICALUTAMIDA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antiandrogênio.

Sinônimos: CDX.

Apresentação Comercial: Casodex 50 mg/comprimido revestido.

Indicações: tratamento do câncer de próstata em combinação com análogos do LHRH.

Fator de Risco na Gravidez: X.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo a baixo.

Preparo/Administração:

A dose deve ser administrada com ou sem alimento.

Estabilidade: armazenar em TA.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: edema periférico;
SNC: dor;
Endócrinas e metabólicas: fogachos;
Gastrointestinais: constipação, náusea, diarreia, dor abdominal;
Geniturinárias: dor pélvica, noctúria, hematuria;
Hematológicas: anemia;
Neuromusculares e esqueléticas: dor dorsal, fraqueza;
Respiratórias: dispneia;
Miscelânea: infecção.

≥ 2 a 10%

Cardiovasculares: dor torácica, hipertensão, angina *pectoris*, falência congestiva cardíaca, edema, infarto do miocárdio, doença arterial da coronária, síncope;
SNC: tontura, cefaleia, insônia, ansiedade, depressão, arrepios, confusão, febre, nervosismo, sonolência;
Dermatológicas: erupções cutâneas, alopecia, pele seca, prurido, carcinoma de pele;
Endócrinas e metabólicas: ginecomastia, dor mamária, hiperglicemia, desidratação, gota, hipercolesterolemia, libido diminuída;
Gastrointestinais: dispepsia, perda de peso, anorexia, flatulência, vômito, ganho de peso, disfagia, carcinoma gastrointestinal, melena, abscesso periodontal, hemorragia retal, xerostomia;
Geniturinárias: infecção do trato urinário, impotência, poliúria, retenção urinária, insuficiência urinária, incontinência urinária, disúria, urgência urinária;
Hepáticas: provas de função hepáticas aumentadas, fosfatase alcalina aumentada;
Neuromusculares e esqueléticas: dor óssea, parestesia, miastenia, artrite, fratura patológica, hipertonia, câimbras nas pernas, mialgia, dor no pescoço, neuropatia;
Oftálmicas: catarata;
Renais: BUN aumentado, creatinina aumentada, hidronefrose;
Respiratória: tosse, faringite, bronquite, pneumonia, rinite, asma, epistaxe, sinusite;
Miscelânea: síndrome gripal, diaforese, cisto, hérnia, herpes zoster, sepse.

Eventos pós-comercialização e/ou casos relatados:

Bilirrubina aumentada, hemoglobina diminuída, hepatite, reações de hipersensibilidade (inclusive edema angioneurótico e urticária), pneumonite intersticial, fibrose pulmonar, contagem de células brancas aumentada.

Interações Medicamentosas:

É possível que aconteça uma competição da bicalutamida com anticoagulantes cumarínicos, como a varfarina, e pela ligação às proteínas plasmáticas, alterando o tempo de protrombina. Não utilizar anticoagulantes orais em concomitância com a bicalutamida.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com comprometimento renal ou comprometimento hepático leve. Pode ocorrer acúmulo de bicalutamida em caso de comprometimento hepático moderado a grave e, portanto, deve ser usado com cautela. Se as alterações hepáticas forem graves (ALT 2 vezes maior que o limite superior normal ou presença de icterícia), a terapia deve ser descontinuada.

Monitorização:

Monitorizar periodicamente CBC, ECG, ecocardiogramas, testosterona sérica, hormônio luteinizante, PSA. Testes de função hepática devem ser obtidos no basal e repetidos regularmente durante os primeiros 4 meses de tratamento

e periodicamente após os primeiros 4 meses. Monitorizar sinais e sintomas de disfunção hepática (descontinuar em caso de icterícia ou ALT 2 vezes acima do limite superior normal). Monitorizar tempo de protrombina em pacientes submetidos ao tratamento com anticoagulantes orais.

Conduta Nutricional:

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro, como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

BLEOMICINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antibiótico.

Sinônimos: Sulfato de Bleomicina, Bleo, BLM.

Apresentação Comercial: Blenoxane 15 mg/frasco.

Indicações: tratamento de carcinomas de célula escamosa, melanomas, sarcomas, carcinoma de testículo, linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin; agente esclerosante para o derrame pleural.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo (<10%).

Pré- medicação:

Pode ser incorporado ao esquema de Baixo Potencial, se necessário:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir cada frasco com 1 - 5 mL de água bacteriostática para injeção ou SF bacteriostático.

Diluição: para administração IU padrão, diluir a dose em 50 - 1.000 mL de SF. Para administração intrapleurar, diluir 60 unidades em 50 - 100 mL de SF.

Estabilidade: após reconstituição é de 28 dias TA ou 2 - 8°C.

Tempo de infusão: deve ser administrada lentamente ao longo de um período de 10 minutos (recomendação fabricante). No caso de administração intrapleurar, geralmente não é necessário o uso de anestésicos tópicos ou de analgésicos narcóticos. A administração IM e SC pode causar dor no local da injeção.

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

Reações Adversas:

> 10%

Dermatológicas: dor no local do tumor, flebite, eritema, *rash* cutâneo, estrias, endurecimento, hiperqueratose, vesiculação e descamação da pele, particularmente nas palmas das mãos e plantas dos pés. Também pode ocorrer hiperpigmentação, alopecia e alterações do leito ungueal. Parece que esses efeitos estão relacionados à dose e são reversíveis com a interrupção do medicamento.

Gastrointestinais: estomatite e mucosite, anorexia, perda de peso;

Respiratórias: taquipneia, estertores, pneumonite intersticial aguda ou crônica e fibrose pulmonar; hipóxia e morte. Os sintomas incluem tosse, dispneia e infiltrados pulmonares bilaterais. A patogenia não está esclarecida, mas pode ser devida à lesão dos tecidos vascular e conjuntivo pulmonar. A resposta à terapia com esteroide é variável e controverso;

Miscelânea: reações febris agudas.

1 a 10%

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

Miscelânea: reações anafilactoides caracterizadas por hipotensão arterial, confusão mental, febre, calafrios e sibilos; o início pode ser imediato ou retardado por várias horas; reações idiossincrásicas.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Alterações cutâneas similares ao escleroderma, angioedema, arterite cerebral, AVC, fenômeno de Raynaud, hepatotoxicidade, infarto do miocárdio, mal-estar, microangiopatia trombótica, náusea, toxicidade renal, vômito; mielossupressão (rara): Início: 7 dias, Nadir: 14 dias, Recuperação: 21 dias.

Dose de teste para pacientes com linfoma:

IM, IV, SC: em razão da possibilidade de reação anafilactoide, ≤ 2 unidades de bleomicina para as 2 primeiras doses; monitorizar os sinais vitais a cada 15 minutos; aguardar pelo menos 1 hora antes de administrar o restante da dose; quando não ocorrer reação aguda, a administração regular pode então ser realizada.

Nota: as doses de teste podem produzir resultados falso-negativos.

Interações Medicamentosas:

A bleomicina pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da bleomicina podem ser aumentados por gencitabina e trastuzumabe. A bleomicina pode reduzir os níveis e efeitos de glicosídeos cardíacos, e vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da bleomicina podem ser reduzidos por equinácea.

Ajuste da Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Administrar 75% da dose usual quando Cl_{cr} estiver entre 10 - 50 mL/min.

Administrar 50% da dose usual quando Cl_{cr} < 10 mL/min.

Monitorização:

Inicialmente, provas de função pulmonar (volume pulmonar total, capacidade vital forçada, difusão de monóxido de carbono), função renal, função hepática, radiografia

de tórax e temperatura; checar o peso corporal em intervalos regulares.

Conduta Nutricional:

Mucosite ou estomatite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Anorexia ou perda de peso: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

BORTEZOMIBE

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor do proteasoma.

Apresentação Comercial: Velcade 3,5 mg/frasco injetável (contém 35 mg de manitol).

Indicações: tratamento do mieloma múltiplo, linfoma de células da zona do manto.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo (<10%).

Pré-medicação:

Pode ser incorporado ao esquema de Baixo Potencial, se necessário:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir cada frasco com 3,5 mL de SF (1 mg/mL).

Após reconstituição, ainda que o fabricante recomende o uso de 8 horas, a solução pode ser armazenada em TA por até 3 dias, ou sob refrigeração (2° - 8° C) por até 5 dias, em frasco ou seringa. Proteger da luz.

Tempo de Infusão: administrar sob a forma de bôlus rápido (3 - 5 segundos).

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: edema, hipotensão arterial;

Dermatológicas: *rash* cutâneo, prurido;

Endócrinas e metabólicas: desidratação;

Gastrointestinais: diarreia, náusea, constipação, anorexia, vômito, dor abdominal, dispepsia, paladar anormal;

Hematológicas: trombocitopenia, anemia, neutropenia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, neuropatia periférica, parestesia,

artralgia, dor nos membros, ostealgia, dorsalgia ou lombalgia, câimbras musculares, mialgia, rigidez;

Oculares: turvamento da visão;

Respiratórias: dispneia, tosse, infecção do trato respiratório inferior, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, pneumonia;

SNC: febre, distúrbio psiquiátrico, disestesia, cefaleia, tontura, insônia, ansiedade;

Miscelânea: infecções pelo vírus da herpes.

1 a 10%

Cardiovasculares: síncope;

Endócrinas e metabólicas: hipercalcemia.

Frequência não definida (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Amiloidose cardíaca, anafilaxia, angina, angioedema, ascite, aspergilose, ataque isquêmico passageiro, atelectasia, AVC, AVC (hemorrágico), bacteremia, bloqueio AV, bradicardia, candidíase oral, choque cardiogênico, choque séptico, cistite hemorrágica, CIVD, colestase, colite isquêmica, coma, compressão medular, confusão mental, crises convulsivas, derrame pericárdico, derrame pleural, diplopia, disautonomia, disfagia, doença pulmonar infiltrativa difusa aguda, duodenite (hemorrágica), edema facial, edema laríngeo, edema pulmonar, embolia, embolia pulmonar, encefalopatia, epistaxe, eritema no local da injeção, estomatite, febre neutropênica, fibrilação atrial, flutter atrial, fratura, gastrenterite, gastrite (hemorrágica), glomerulonefrite proliferativa, hematêmese, hematoma subdural, hematuria, hemoptise, hemorragia cerebral, hemorragia hepática, hepatite, hiperbilirubinemia, hipercalemia ou hipocalcemia, hiperglicemia ou hipoglicemia, hipernatremia ou hiponatremia, hipersensibilidade, hipersensibilidade imunológica complexa, hipertensão pulmonar, hiperuricemia, hipocalcemia, hipóxia, ICC, idéias suicidas, íleo paralítico, impaction fecal, infarto do miocárdio, ITU, incontinência urinária, insuficiência hepática, insuficiência renal, insuficiência respiratória, isquemia miocárdica, linfopenia, listeriose, litíase renal, melena, meningoencefalite devido ao vírus do herpes, necrólise epidérmica tóxica, nefrite glomerular, neuralgia, obstrução intestinal, pancreatite, parada cardíaca, parada sinusal, paralisia craniana, paraplegia, perfuração intestinal, pericardite, peritonite, pneumonia, pneumonite, prolongamento do QTc, psicose, reação alérgica, retenção urinária, sepse, síndrome da angústia respiratória aguda, síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, síndrome da lise tumoral, surdez, tamponamento cardíaco, taquicardia ventricular, torsade de pointes, toxoplasmose, trombose de veia porta, trombose venosa profunda, urticária, vasculite leucocitoclástica, vertigem.

Interações Medicamentosas:

O bortezomibe pode aumentar os níveis e efeitos de substratos da CYP2C19. Os níveis e efeitos do bortezomibe podem ser aumentados por dasatinibe, inibidores fortes e moderados da CYP2C19 e da CYP3A4.

O bortezomibe pode reduzir os níveis e efeitos de clopidogrel. Os níveis e efeitos do bortezomibe podem ser reduzidos por ácido ascórbico, alfapeginterferona 2b, chá verde, deferasirox, fitoterápicos indutores da CYP3A4, indutores fortes da CYP2C19 e da CYP3A4. Evitar uso de erva-de-são-joão pois pode diminuir os níveis do bortezomibe.

Ajuste de Dose na Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

Ajuste de Dose em Toxicidade:

Grau 3 não-hematológico (excluindo neuropatia) ou grau 4 com toxicidade hematológica: suspender até a toxicidade cessar; pode ser reiniciada com dose

reduzida em 25%. Dor neuropática e/ou neuropatia sensorial periférica: grau 1 sem dor ou perda da função: nenhuma ação necessária; grau 1 com dor ou grau 2 que interfere com a função, mas não com as atividades diárias: reduzir a dose para 1 mg/m²; grau 2 com dor ou grau 3 que interfere com as atividades diárias: suspender até a toxicidade cessar; pode ser reiniciada com 0,7 mg/m², 1 vez/semana. Grau 4: interromper a terapia.

Monitorização:

Sinais ou sintomas de neuropatia periférica, desidratação ou hipotensão arterial; hemograma completo com contagem diferencial e plaquetas (monitorizar frequentemente durante a terapia); função renal, função pulmonar (com aparecimento ou piora dos sintomas pulmonares); provas de função hepática (em pacientes com comprometimento hepático existente).

Conduta Nutricional:

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Falta de apetite ou alteração de paladar: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente nos intervalos das refeições para auxiliar no funcionamento intestinal.

Neutropenia: dobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

BRENTUXIMABE VEDOTINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, anticorpo monoclonal.

Apresentação Comercial: Adcetris 50 mg/frasco injetável.

Indicações: tratamento de Linfoma de Hodgkin.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo (<10%).

Potencial Anafilático: médio.

Pré-medicação:

Difenidramina 50 mg, IV.

Paracetamol 750 mg, VO.

Preparo/Administração

Nota: pacientes com peso > que 100 kg, considerar o cálculo para 100 kg.

Reconstituição: reconstituir com 10,5 mL de água para injeção. Colocar o diluente devagar na parede do frasco. Não agitar. Homogeneizar suavemente. Concentração após reconstituição é de 5 mg/mL.

Diluição: em no mínimo 100 mL de SG 5% ou SF ou ringer lactato em uma concentração de 0,4 a 1,8 mg/mL. Homogeneizar invertendo a bolsa delicadamente.

Estabilidade: após reconstituição é de 24 horas sob refrigeração (2 a 8°C).

Após a diluição pode ser armazenado por até 24 horas sob refrigeração (incluindo o tempo da preparação).

Tempo de Infusão: IV superior a 30 minutos. Não administrar na forma de bôlus.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: edema periférico;

Sistema Nervoso Central: fadiga, febre, dor, dor de cabeça, insônia, tontura, calafrios, ansiedade;

Dermatológicas: rash, prurido, alopecia;

Gastrointestinais: náusea, diarreia, dor abdominal, vômito, constipação, diminuição do apetite, perda de peso;

Hematológicas: neutropenia, anemia, trombocitopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia sensorial periférica, artralgia, mialgia, neuropatia motora periférica, dor nas costas;

Respiratórias: infecção do trato urinário superior, tosse, dispneia, dor orofaríngea;

Miscelâneas: reação infusional, suores noturnos, linfadenopatia.

1 a 10%

Cardiovasculares: arritmia supraventricular;

Dermatológicas: pele ressecada;

Geniturinárias: infecção do trato urinário;

Neuromusculares e esqueléticas: dor no membro, espasmos musculares;

Renal: pielonefrite;

Respiratórias: pneumonite, pneumotórax, embolia pulmonar;

Miscelâneas: formação de anticorpo anti-brentuximabe, choque séptico.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Anafilaxia, leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), síndrome de Stevens-Johnson, taquicardia, síndrome da lise tumoral.

Interações Medicamentosas:

O agente antimicrotúbulo monometil auristatin E (MMAE) do brentuximabe vedotin é um substrato da CYP 3A4/5.

Estudos *in vitro* demonstraram que a coadministração de brentuximabe com cetoconazol (inibidor potente da CYP3A4) aumenta a exposição para o MMAE, o que ressalta o monitorização das reações do paciente ao medicamento. Já a

coadministração de brentuximabe com rifampicina (indutor da CYP3A4), reduz a exposição ao MMAE.

Clinicamente, não é esperado que o brentuximabe altere a exposição de outros substratos da CYP3A4, como o midazolam.

Ajuste de Dose na Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

Ajuste de Dose em Toxicidade:

Toxicidade Hematológica:

Neutropenia grau 3 ou 4: interromper o tratamento até que grau \leq 2 ou basal; considerar suporte com fator de crescimento nos ciclos subsequentes.

Neutropenia grau 4 recorrente (apesar do uso de suporte com fator de crescimento): considerar a redução da dose para 1,2 mg/kg ou descontinuar o tratamento.

Toxicidade Não-Hematológica:

Anafilaxia: descontinuar imediatamente e permanentemente.

Reação Infusional: interromper a infusão e administrar medicamento apropriado para intervenção. Pré-medicação nas infusões subsequentes com paracetamol, um anti-histamínico e/ou um corticoide.

Neuropatia Periférica, nova ou agravamento de grau 2 ou 3: interromper o tratamento até melhorar ou diminuir para grau 1 ou basal. Em seguida, reiniciar com dose reduzida para 1,2 mg/kg.

Neuropatia Periférica, grau 4: descontinuar o tratamento.

Síndrome de Stevens-Johnson: descontinuar e administrar medicamento apropriado para intervenção.

Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial antes de cada dose (mais frequente se indicação clínica). Monitorizar reação infusional, síndrome da lise tumoral e por sinais de neuropatia (hiperestesia, parestesia, desconforto, sensação de ardor ou dor neuropática ou fraqueza).

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente nos intervalos das refeições para auxiliar no funcionamento intestinal.

Anorexia ou perda de peso: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

BUSSULFANO

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante.

Apresentação Comercial: Busulfex 60 mg/10 mL frasco injetável.

Indicações: terapia combinada com ciclofosfamida, como regime condicionador antes do transplante de células progenitoras hematopoéticas alogênicas para a leucemia mieloide crônica.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: baixo (10 - 30%).

Pré-medicação:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo, ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Diluição: diluir (utilizando os filtros de 5 micron fornecidos pelo fabricante) em SF ou em SG 5%. O volume de diluição deve ser 10 vezes o volume da injeção de bussulfano, garantindo que a concentração final de bussulfano seja de 0,5 mg/mL.

Estabilidade: após diluição é de 8 horas TA ou 12 horas 2 - 8°C, com infusão concluída dentro de cada período.

Tempo de infusão: administrar por 2 horas via cateter central.

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: taquicardia, hipertensão arterial, edema, trombose, dor torácica, vasodilatação, hipotensão arterial;

Dermatológicas: rash cutâneo, prurido, alopecia;

Endócrinas e metabólicas: hipomagnesemia, hiperglicemia, hipocalemia, hipocalcemia, hipofosfatemia;

Gastrointestinais: náusea, mucosite e estomatite, vômito, anorexia, diarreia, dor abdominal, dispepsia, constipação, xerostomia, distúrbio retal, repleção gástrica;

Hematológicas: mielossupressão, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, anemia;

Hepáticas: hiperbilirrubinemia, aumento de ALT, doença veno-oclusiva, icterícia;

Locais: inflamação no local da injeção, dor no local da injeção;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, dorsalgia ou lombalgia, mialgia, artralgia;

Renais: aumento de creatinina, oligúria;

Respiratórias: rinite, distúrbio pulmonar, tosse, epistaxe, dispneia, pneumonia, faringite, soluço;

SNC: insônia, febre, ansiedade, cefaleia, calafrios, dor, tontura, depressão, confusão mental;

Miscelânea: infecção, reação alérgica.

1 a 10%

Cardiovasculares: arritmia, cardiomegalia, bloqueio cardíaco, derrame pericárdico,

eletrocardiograma anormal, extra-sístoles ventriculares, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, tamponamento, hipervolemia;

Dermatológicas: rash cutâneo vesicular, rash cutâneo vesículo-bolhoso, alteração da cor da pele, rash cutâneo maculopapular, acne, dermatite esfoliativa, eritema nodoso;

Endócrinas e metabólicas: hiponatremia;

Gastrointestinais: ganho de peso, íleo paralítico, hematêmese, pancreatite;

Hematológicas: aumento do tempo de protrombina;

Hepáticas: hepatomegalia;

Renais: hematúria, disúria, cistite hemorrágica, aumento de BUN;

Respiratórias: asma, hemorragia alveolar, hiperventilação, derrame pleural, hemoptise, sinusite, atelectasia, hipóxia;

SNC: letargia, alucinações, agitação, crise convulsiva, delírio, encefalopatia, sonolência, hemorragia cerebral.

Interações Medicamentosas:

O bussulfano pode aumentar os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, leflunomida, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos do bussulfano podem ser aumentados por agentes antifúngicos (derivados azólicos, sistêmicos), dasatinibe, inibidores fortes e moderados da CYP3A4, metronidazol, metronidazol sistêmico e trastuzumabe. O bussulfano pode reduzir os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K e vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos do bussulfano podem ser reduzidos por deferasirox, equinácea, fitoterápicos indutores da CYP3A4, e indutores fortes da CYP3A4. Evitar o uso de etanol devido à irritação GI. Fitoterápicos e suplementos nutricionais como a erva-de-são-joão podem diminuir os níveis do bussulfano.

Ajuste de Dose na Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial e de plaquetas e provas de função hepática (avaliar transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubinas diariamente por, no mínimo, 28 dias após o transplante).

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Mucosite ou estomatite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Anorexia ou perda de peso: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente nos intervalos das refeições para auxiliar no funcionamento intestinal.

Xerostomia: estimular o consumo de bebidas cítricas, de goma de mascar e balas de limão; líquidos às refeições e nos horários intermediários. Consumir preparações com molhos, caldos e sopas.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

BUSSULFANO (ORAL)

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante.

Apresentação Comercial: Myleran 2 mg/cápsula.

Indicações: leucemia mieloide crônica (LMC), regimes de condicionamento para o transplante de medula óssea (TMO).

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/Pré-medicação:

Moderado a alto - igual/acima de 4 mg/dia:

Granisetrona 2 mg, VO, diariamente ou 1 mg, VO, 2 vezes ao dia, ou ondansetrona 16 - 24 mg, VO, dia.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Mínimo a baixo - menor que 4 mg/dia, se necessário:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Para facilitar a ingestão de altas doses, inserir vários comprimidos em cápsulas gelatinosas (apenas para o TMO).

Reações Adversas:

10%

Cardiovasculares: taquicardia, hipertensão arterial, edema, trombose, dor

torácica, vasodilatação, hipotensão arterial;

Dermatológicas: *rash* cutâneo, prurido, alopecia;

Endócrinas e metabólicas: hipomagnesemia, hiperglicemia, hipocalcemia, hipofosfatemia;

Gastrointestinais: náusea, mucosite e estomatite, vômito, anorexia, diarreia, dor abdominal, dispepsia, constipação, xerostomia, distúrbio retal, repleção gástrica;

Hematológicas: mielossupressão, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, anemia;

Hepáticas: hiperbilirrubinemia, aumento de ALT, doença veno-oclusiva, icterícia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, dorsalgia ou lombalgia, mialgia, artralgia;

Renais: aumento de creatinina, oligúria;

Respiratórias: rinite, distúrbio pulmonar, tosse, epistaxe, dispneia, pneumonia, faringite, soluço;

SNC: insônia, febre, ansiedade, cefaleia, calafrios, dor, tontura, depressão, confusão mental, crise convulsiva;

Miscelânea: infecção, reação alérgica;

Dermatológicas: hiperpigmentação da pele (bronzamento por bussulfano), alopecia, *rash* cutâneo, urticária;

Endócrinas e metabólicas: amenorreia, supressão ovariana.

Relatos raros:

Adelgaçamento corneano, alopecia (permanente), alterações oculares (cristalino), anemia aplástica (pode ser irreversível), atrofia hepatocelular, atrofia testicular, azoospermia, catarata, cistite hemorrágica, disfunção hepática, eritema multiforme, eritema nodoso, esterilidade, fibrose endocárdica, fibrose pulmonar intersticial (pulmão de bussulfano, manifestada pela fibrose pulmonar intersticial difusa e tosse persistente, febre, estertores e dispneia; podem ser aliviadas por corticosteroides), ginecomastia, hiperuricemia, hiperuricosúria, icterícia colestática, insuficiência ovariana, leucemias agudas, miastenia grave, mielopatia por radiação, pele irradiada (*rash* cutâneo), porfiria cutânea tardia, queilose, ressecamento da pele, sepse, supressão adrenal, tumores malignos, turvamento da visão, varizes esofágicas. Alopecia permanente foi relatada.

Interações Medicamentosas:

Fenitoína aumenta o clearance de bussulfano. Administração concomitante com itraconazol, metronidazol e ciclofosfamida provoca diminuição do clearance de bussulfano.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial e de plaquetas, provas de função hepática (avaliar transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubinas diariamente por, no mínimo, 28 dias após o transplante).

Conduta Nutricional:

Mucosite ou Odinofagia: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Anorexia: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente nos intervalos das refeições para auxiliar no funcionamento intestinal.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

CABAZITAXEL

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antimicrotubular, derivado dos taxanos.

Indicações: tratamento do câncer de próstata.

Apresentação Comercial: Jevtana[®] injetável 60 mg/1,5 mL frasco + diluente de 5,7 mL.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecido/não recomendado.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: baixo (10 - 30%).

Potencial Anafilático: alto.

Pré-medicação:

Difenidramina 50 mg IV.

Hidrocortisona 100 - 200 mg ou dexametasona 8 - 12 mg, VO ou IV;

ranitidina 50 mg IV.

Preparo/Administração:

Reconstituição: cada frasco do medicamento precisa ser misturado com todo o conteúdo do diluente. Observação: transferir o diluente devagar pela parede do frasco. Homogeneizar devagar por pelo menos 45 segundos até que a droga e o diluente estejam misturados.

Diluição: 250 mL SF ou SG 5%, em concentração de 0,10 mg - 0,26 mg/mL. Se a dose for maior que 65 mg, utilizar um volume maior de diluição não ultrapassando a concentração de 0,26 mg/mL. Utilizar recipiente isento de PVC e filtro *in-line* de 0,22 microns.

Estabilidade: após diluição, 8 horas TA ou 24 horas SR.

Tempo de infusão (IV): 1 hora, conforme o protocolo.

Potencial vesicante/irritante: irritante.

Reações Adversas:

> 10%

Sistema Nervoso Central: fadiga, febre;

Gastrointestinais: diarreia, náusea, vômito, constipação, dor abdominal, anorexia, alteração do paladar;

Hematológicas: anemia, leucopenia, neutropenia, nadir: 12 dias, trombocitopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, dor nas costas, neuropatia periférica, artralgia;

Renais: hematúria;

Respiratória: dispneia e tosse.

1 a 10%

Cardiovasculares: edema periférico, arritmia, hipotensão;

Sistema Nervoso Central: tontura, enxaqueca, dor;

Dermatológicas: alopecia;

Endócrinas e metabólicas: desidratação;

Gastrointestinais: dispepsia, perda de peso, inflamação da mucosa;

Genitourinárias: infecção do trato urinário, disúria;

Hematológicas: neutropenia febril;

Hepáticas: aumento da ALT, aumento da AST, aumento de bilirrubinas

Neuromusculares e esqueléticas: espasmo muscular.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Hipersensibilidade (exemplo: *rash*, eritema, hipotensão, broncoespasmo), desequilíbrio eletrolítico, insuficiência renal, sepses, choque séptico.

Interações Medicamentosas:

Os derivados de taxanos podem aumentar a concentração sérica e os efeitos adversos ou tóxicos do antineoplásico antracíclico. Os derivados de taxanos também podem aumentar a formação de metabólitos tóxicos antracíclicos no tecido do coração. Considerar a modificação da terapia.

Evitar combinação de imunossupressores (administrados conforme protocolos de cabazitaxel) com BCG pois podem diminuir o efeito terapêutico da vacina.

Antineoplásicos podem diminuir a absorção de glicosídeos cardíacos dos comprimidos de digoxina. Não se aplica para digitoxina.

Conivaptana pode aumentar a concentração sérica de substratos do CYP3A4, incluindo o cabazitaxel. Conduta: após o término/interrupção do conivaptana, permitir pelo menos um intervalo de 7 dias antes de iniciar a terapia com cabazitaxel.

Indutores fortes e inibidores moderados a fortes do CYP3A4 podem aumentar e diminuir respectivamente o metabolismo de cabazitaxel.

Dasatinibe pode aumentar a concentração sérica de cabazitaxel.

Deferasirox pode diminuir a concentração sérica de cabazitaxel.

Denosumabe pode aumentar os efeitos adversos ou tóxicos das drogas imunossupressoras utilizadas concomitantemente ao cabazitaxel. Especificamente, o risco de infecções graves pode ser aumentada.

Os derivados de taxanos podem diminuir o metabolismo da doxorubicina.

Equinácea pode diminuir o efeito terapêutico de drogas imunossupressoras. Ervas indutoras do CYP3A4 podem aumentar o metabolismo do cabazitaxel. Os imunossupressores utilizados concomitantemente ao cabazitaxel podem aumentar os efeitos adversos ou tóxicos da leflunomida. Especificamente, o risco de toxicidade hematológica, tais como pancitopenia, agranulocitose, e/ou trombocitopenia pode ser aumentado. Conduta: considerar não usar uma dose de leflunomida em pacientes recebendo outros imunossupressores. Os pacientes que receberem a leflunomida e outro imunossupressor devem ser monitorizados mensalmente quanto à mielossupressão.

Os imunossupressores utilizados concomitantemente ao cabazitaxel podem também aumentar os efeitos adversos ou tóxicos do natalizumabe. Especificamente, o risco de infecção simultânea pode ser aumentado.

Pimecrolimo pode aumentar os efeitos adversos ou tóxicos de drogas imunossupressoras. Evitar combinação.

Os agentes derivados da platina podem aumentar o efeito mielossupressor dos agentes derivados de taxano. Administrar os derivados de taxanos antes dos derivados da platina para limitar a toxicidade.

Tacrolimo: uso tópico pode aumentar os efeitos adversos ou tóxicos das drogas imunossupressoras. Evitar combinação.

Trastuzumabe pode aumentar o efeito neutropênico dos imunossupressores.

Os imunossupressores podem diminuir o efeito terapêutico das vacinas inativadas e vivas. Eles também podem aumentar os efeitos adversos ou tóxicos de vacinas de organismos vivos, possibilitando instalação de infecção vacinal. Conduta: vacinas vivas atenuadas não devem ser administradas por, no mínimo, 3 meses após os imunossupressores.

Agentes antineoplásicos podem alterar ou diminuir o efeito anticoagulante do antagonista da vitamina K, como a varfarina.

Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:

Ter cautela e monitorizar paciente em caso de insuficiência renal crônica (Clcr < 30 mL/min) ou doença renal em estágio avançado.

Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:

Administração não recomendada caso bilirrubina total \geq AST e ou ALT \geq 1,5 vezes a AST.

Ajuste de Dose em Toxicidade:

Toxicidade hematológica:

Neutropenia grau \geq 3 prolongada (mais de 1 semana), mesmo em terapia com G-CSF: postergar tratamento até neutrófilos $>$ 1500/mm³ e então reduzir a dose para 20mg/m² com profilaxia secundária continuada de G-CSF.

Neutropenia febril: postergar tratamento até recuperação e neutrófilos $>$ 1500/mm³ e então reduzir a dose para 20 mg/m².

Toxicidade não hematológica:

Diarreia grau \geq 3 ou persistente apesar de medicação apropriada, reposição de fluidos e eletrólitos: postergar tratamento até recuperação e então reduzir a dose para 20 mg/m².

Descontinuar o tratamento caso paciente continue apresentando quaisquer das reações acima na dose de 20 mg/m².

Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial e plaquetas (semanal durante o primeiro ciclo, então antes de cada ciclo); monitorizar reações de hipersensibilidade.

Conduta Nutricional

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não

ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

Anorexia ou perda de peso: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

CAPECITABINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antimetabólito (análogo da pirimidina).

Apresentação Comercial: Xeloda 150 mg e 500 mg/comprimido revestido.

Indicações: tratamento do câncer colorretal, terapia adjuvante do câncer de cólon C da classificação de Duke, tratamento do câncer de mama.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo a baixo.

Pré-medicação:

Se necessário:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Administrar os comprimidos em 2 doses divididas, com intervalos de 12 horas.

As doses devem ser administradas com água em até 30 minutos após uma refeição.

Diluição: para solução oral, adicionar 2000 mg em 200 mL de água.

Administrar a solução oral imediatamente após a preparação, 30 minutos após uma refeição.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: edema;

Dermatológicas: eritrodismestesia palmo-plantar (pode ser limitadora da dose), dermatite;

Gastrointestinais: diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, redução do apetite, estomatite, anorexia, constipação;

Hematológicas: linfopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia;

Hepáticas: aumento de bilirrubinas;

Neuromusculares e esqueléticas: parestesia;

Oculares: irritação ocular;

Respiratórias: dispneia;

SNC: fadiga, febre, dor.

5 a 10%

Cardiovasculares: trombose venosa, dor torácica;

Dermatológicas: alteração da cor da pele, distúrbios ungueais, *rash* cutâneo, alopecia, eritema;

Endócrinas e metabólicas: desidratação;

Gastrointestinais: desconforto oral, distúrbio de motilidade, distúrbios inflamatórios do trato GI superior, dispepsia, alteração do paladar, hemorragia, íleo paralítico;

Neuromusculares e esqueléticas: dorsalgia e/ou lombalgia, fraqueza, neuropatia, mialgia, artralgia, dor em membros;

Oculares: conjuntivite, visão anormal;

Respiratórias: tosse;

SNC: letargia, cefaleia, insônia, tontura, alteração do humor, depressão;

Miscelânea: infecção viral.

< 5% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Alterações eletrocardiográficas, angina, angústia respiratória, arritmia, ascite, asma, AVC, bradicardia, broncoespasmo, broncopneumonia, bronquite, candidíase oral, caquexia, ceratoconjuntivite, colestase, colite, comprometimento renal, derrame pericárdico, diaforese, disfagia, distúrbio da coagulação, duodenite, embolia pulmonar, encefalopatia, enterocolite necrotizante, epistaxe, estenose do canal lacrimal, extrassístoles ventriculares, fibrilação atrial, fibrose hepática, gastroenterite, gastrite, hematêmese, hemoptise, hepatite, hipersensibilidade, hipertensão ou hipotensão arterial, hipertrigliceridemia, hipocalemia, hipomagnesemia, íleo paralítico, infarto do miocárdio, infecção, infecção fúngica, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, isquemia miocárdica, leucopenia, linfedema, megacólon tóxico, miocardiopatia, miocardite, obstrução intestinal (~1%), pancitopenia, parada cardíaca, perda de consciência, pneumonia, prurido, púrpura trombocitopênica, púrpura trombocitopênica idiopática, reação de fotossensibilidade, sedação, sepse, síndrome da pele irradiada, taquicardia, tremores, tromboflebite, TVP, úlcera gástrica, ulceração cutânea.

Interações Medicamentosas:

A capecitabina pode aumentar os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, carvedilol, fenitoína, leflunomida, natalizumabe, substratos da CYP2C9 (alto

risco) e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da capecitabina podem ser aumentados por leucovorina-levoleucovorina e trastuzumabe. A capecitabina pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da capecitabina podem ser reduzidos por equinácea. Ingestão concomitante a alimentos reduz a taxa e a extensão da absorção da capecitabina.

Ajuste da Dose na Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhum ajuste na dose inicial deve ser feita caso Clcr for entre 51 - 80 mL/min. Administrar 75% da dose usual caso Clcr for entre 30 - 50 mL/min. A terapia com capecitabina é contraindicada quando Clcr < 30 mL/min.

Pacientes com comprometimento hepático leve a moderado devem ser cuidadosamente monitorizados mas nenhum ajuste da dose inicial se faz necessário. Não há estudos em pacientes com comprometimento hepático grave. Diretivas de modificação da dose: ver tabela.

Consultar a bula para modificações quando administrada em combinação com o docetaxel.

Modificações recomendadas da dose

Graus de toxicidade NCI	Durante um ciclo terapêutico (monoterapia)	Ajuste da dose para o próximo ciclo (% da dose inicial)
Grau 1		
	Manter a dose	Manter a dose
Grau 2		
Primeira manifestação	Interromper até o desaparecimento para o grau 0-1	100%
Segunda manifestação	Interromper até o desaparecimento para o grau 0-1	75%
Terceira manifestação	Interromper até o desaparecimento para o grau 0-1	50%
Quarta manifestação	Suspender o tratamento definitivamente	
Grau 3		
Primeira manifestação	Interromper até o desaparecimento para o grau 0-1	75%
Segunda manifestação	Interromper até o desaparecimento para o grau 0-1	50%
Terceira manifestação	Suspender o tratamento definitivamente	
Grau 4		
Primeira manifestação	Se o médico considerar a continuação mais benéfica para o paciente, interromper até o desaparecimento para o grau 0-1	50%

Monitorização:

A função renal deve ser avaliada no início do tratamento para determinar a dose inicial. Durante a terapia, monitorizar o hemograma completo com contagem diferencial, provas de função hepática e de função renal.

Conduta Nutricional:

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas,

alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Falta de apetite: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Estomatite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente nos intervalos das refeições para auxiliar no funcionamento intestinal.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

CARBOPLATINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante.

Sinônimos: CBDCA.

Apresentação Comercial: Paraplatin 50 mg/5 mL, 150 mg/15 mL e 450 mg/45 mL frasco-ampola injetável.

Indicações: câncer de pulmão, cabeça e pescoço, endométrio, esôfago, bexiga, mama, cervical, tumores do SNC, tumores de células germinativas, sarcoma osteogênico e terapia de dose alta com suporte de célula-tronco ou medula óssea.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: moderado (30 - 90%).

Pré-medicação:

No D1: ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1mg), IV e dexametasona 12 mg, IV. No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir o pó em SG 5% ou SF para obter a concentração de 10 mg/mL.

Diluição: com volumes suficientes de SG 5% ou SF até concentração mínima de 0,5 mg/mL.

Estabilidade: após diluição é de 8 horas TA ou 24 horas 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: administrar ao longo de 15 minutos até 24 horas. Também pode ser administrada por via IP. Quando administrados em infusões sequenciais, derivados do teixo (docetaxel, paclitaxel) devem ser administrados antes dos derivados da platina para limitar a mielossupressão e aumentar a eficácia.

Não se devem utilizar agulhas ou equipos contendo partes de alumínio que possam estar em contato com a carboplatina na sua preparação e administração, pois pode levar à formação de precipitado e/ou perda de potência.

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

Reações Adversas:

> 10%

Endócrinas e metabólicas: hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipocalemia;

Gastrointestinais: vômito, dor abdominal, náusea;

Hematológicas: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, mielossupressão (relacionada e limitadora da dose; nadir em aproximadamente 21 dias; recuperação em aproximadamente 28 dias);

Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina, aumento de AST;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

Renais: aumento de BUN, redução do clearance da creatinina;

SNC: dor.

1 a 10%

Auditivas: ototoxicidade;

Dermatológicas: alopecia;

Gastrointestinais: diarreia, constipação, disgeusia, estomatite ou 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;

Miscelânea: infecção, hipersensibilidade.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Anafilaxia, anorexia, AVC, broncoespasmo, embolia, eritema, febre, hipertensão arterial, hipotensão arterial, insuficiência cardíaca, mal-estar, necrose (associada ao extravasamento), nefrotoxicidade, neurotoxicidade, perda de visão, processos malignos secundários, prurido, rash cutâneo, síndrome hemolítico-urêmica, urticária.

Interações Medicamentosas:

A carboplatina pode aumentar os níveis e efeitos de derivados do teixo, leflunomida, natalizumabe, topotecana e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da carboplatina podem ser aumentados por aminoglicosídeos e trastuzumabe. A carboplatina pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da carboplatina podem ser reduzidos por equinácea. Evitar uso de cimicífuga e angélica chinesa em tumores dependentes de estrogênios.

Não é recomendável o uso de carboplatina com outros compostos nefrotóxicos.

Ajuste da Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nota: a determinação da dose com a fórmula de Calvert utiliza a TFG e, por essa razão, ajusta de modo inerente para a disfunção renal.

Pacientes com clearance de creatinina <60 mL/min devem ter as doses de carboplatina reduzidas:

Clcr de referência de 41 - 59 mL/min: iniciar com 250 mg/m² e ajustar as doses subsequentes baseando-se na toxicidade da medula óssea.

Clcr de referência de 16 - 40 mL/min: iniciar com 200 mg/m² e ajustar as doses subsequentes baseando-se na toxicidade da medula óssea.

Clcr de referência ≤ 15 mL/min: não há diretrizes disponíveis.

Todas as recomendações de dosagem acima se aplicam ao ciclo inicial do tratamento. As dosagens subsequentes devem ser ajustadas de acordo com a tolerância do paciente e com o nível de mielodepressão aceitável.

Monitorização:

Hemograma (com contagem diferencial e contagem plaquetária), eletrólitos séricos, clearance da creatinina, provas da função hepática, BUN, creatinina.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

CARMUSTINA

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, agente alquilante (nitrosureia), agente formador do aduto do DNA, agente ligador de DNA.

Sinônimos: BCNU, bis-cloronitrosoureia, Carmustinum.

Apresentação Comercial: Becenun 100 mg/frasco-ampola; Gliadel 7,7 mg/ disco-implante.

Indicações: injeção: tratamento de tumores cerebrais (glioblastoma, glioma de tronco encefálico, meduloblastoma, astrocitoma, ependimoma), mieloma múltiplo, doença de Hodgkin, linfomas não-Hodgkin, melanoma, câncer de pulmão, câncer de cólon.

Implante (wafer ou disco): adjuvante à cirurgia em pacientes com glioblastoma multiforme; adjuvante à cirurgia e à radioterapia em pacientes com glioma maligno de alto grau.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:

Alto (> 90%) - acima de 250 mg/m²:

Ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, no D1 ou palonosetrona 0,25 mg, IV, no D1 ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1mg), IV, D1.

Dexametasona 12 mg, IV ou VO, no D1 e dexametasona 8 mg, VO, no D2 a D4.

Aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e aprepitanto 80 mg, VO, no D2 e D3.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Moderado (30 - 90%) - igual ou menor que 250mg/m²:

No D1: ondansetrona 8 - 12 mg (máx. 32 mg), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1mg), IV e dexametasona 12 mg, IV. No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir com 3 mL de etanol absoluto e em seguida acrescentar 27 mL de AEPI (3,3 mg/mL).

Diluição: diluir para a infusão com SG 5% ou SF, utilizando-se um recipiente não-PVC (até 0,2 mg/mL).

Estabilidade: após reconstituição: 24 horas 2 - 8°C, proteger contra a luz.

Após diluição: 8 horas TA em recipientes de vidro ou poliolefina, proteger contra a luz. Implante (wafer ou disco): armazenar a -20°C ou inferior. O invólucro metálico ainda não aberto: 6 horas TA.

Tempo de Infusão: ao longo de 1 - 2 horas. A infusão por um fluxo livre de SF ou SG 5% ou a administração através de cateter central podem aliviar a dor e a irritação venosa.

Nota: alta dose de carmustina: taxa máxima de infusão ≤ 3 mg/m²/min para evitar rubor excessivo, agitação e hipotensão arterial; as infusões devem durar, no mínimo, 2 horas; alguns protocolos investigativos propõem infusões mais curtas.

Potencial vesicante/irritante: o diluente (com álcool) pode ser irritante, especialmente em altas doses.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: hipotensão arterial (na terapia de alta dose, devido ao conteúdo de álcool do diluente);

Dermatológicas: hiperpigmentação da pele (no contato com a pele), sensação de queimação (no contato com a pele);

Gastrointestinais: náusea e vômito graves, começando geralmente em 2 - 4 horas após o início da administração do medicamento e durando 4 - 6 horas, relacionados à dose. Os pacientes devem ser submetidos a um esquema antiemético profilático;

Hematológicas: mielossupressão (cumulativa, relacionada à dose, retardada e limitadora da dose), trombocitopenia (início: 28 dias; recuperação: 35 - 42 dias), leucopenia (início: 35 - 42 dias; recuperação: 42 - 56 dias);

Hepáticas: aumentos reversíveis de bilirrubinas, fosfatase alcalina e AST;

Locais: dor e sensação de queimação no local da injeção; flebite;

Oculares: hemorragias retineanas, toxicidade ocular (rubor conjuntival e turvamento da visão passageiros);

Respiratórias: a fibrose intersticial ocorre nos pacientes que recebem dose cumulativa > 1.400 mg/m² ou doses do transplante de medula óssea; pode ser retardada por até 3 anos; rara em pacientes que recebem doses menores.

História de pneumopatia ou de terapia concomitante com bleomicina pode aumentar o risco dessa reação. Pacientes com capacidade vital forçada - CVF ou capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono < 70% dos valores previstos apresentam maior risco;

SNC: ataxia, tontura;

Pós-operatório: crise convulsiva, edema cerebral.

1 a 10%

Cardiovasculares: dor torácica, edema facial (implante), edema periférico (implante), tromboflebite profunda (implante);

Dermatológicas: rubor facial, provavelmente devido ao álcool contido no diluente; alopecia, cicatrização anormal (implante), *rash* cutâneo (implante);

Gastrointestinais: anorexia, constipação, diarreia, dor abdominal, estomatite;

Hematológicas: anemia, hemorragia (implante);

Locais: edema (implante);

Neuromusculares e esqueléticas: dorsalgia ou lombalgia;

SNC: Implantes - afasia, amnésia, ansiedade, ataxia, cefaleia, confusão mental, convulsão, depressão, diplopia, distúrbio da fala, edema cerebral, estupor, extravasamento do LCR, paralisia facial, hemiplegia, hidrocefalia, hipertensão intracraniana, hipostesia, insônia, meningite, sonolência, tontura.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Azotemia (progressiva), coma hepático, dermatite, formação de cisto (implante), hepatite subaguda, hiperpigmentação, hipotensão arterial, icterícia indolor, infarto cerebral hemorrágico (formulação de implante), insuficiência renal, neurorretinite, reação alérgica, redução do tamanho do rim, taquicardia, trombose.

Interações Medicamentosas:

A carmustina pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da carmustina podem ser aumentados por cimetidina e trastuzumabe. A carmustina pode reduzir os níveis e efeitos de glicosídeos cardíacos e vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da carmustina podem ser reduzidos por equinácia. Evitar o uso de etanol concomitante a medicamentos que inibem a aldeído desidrogenase-2 ou causam reação similares às do dissulfiram.

Obs.: diluente para infusão contém etanol.

Ajuste de Dose no Comprometimento Renal e Hepático:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

Monitorização:

Hemograma completo com contagens diferencial e plaquetária; provas das funções pulmonar, hepática e renal; monitorização da pressão arterial durante a administração. Implante (wafer ou disco): complicações da craniotomia (crises convulsivas, infecção intracraniana, edema cerebral).

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

CETUXIMABE

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, anticorpo monoclonal, inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico.

Apresentação Comercial: Erbitux 100 mg/20 mL e 500 mg/100 mL frasco injetável.

Indicações: tratamento do câncer colorretal com expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico; tratamento do câncer de célula escamosa da cabeça e do pescoço.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo (<10%).

Potencial Anafilático: médio.

Pré-medicação:

Difenidramina 50 mg, IV.

Preparo/Administração:

Diluição: pode ou não ser diluído em SF quando administrado em bomba de infusão ou gotejador por gravidade.

Estabilidade: preparações em recipientes de infusão: 12 horas 2 - 8°C ou horas TA.

Tempo de Infusão: IV semanal em bomba de infusão, sistema de gotejamento por gravidade ou através de uma bomba de seringa. Não é necessário uso de filtros em linha. Dose inicial de 400 mg/m² deve ser administrada durante 2 horas e doses subsequentes de 250 mg/m² ao longo de 1 hora. A velocidade máxima de infusão não deve exceder 10 mg/min. Deve-se utilizar uma via de infusão exclusiva para o cetuximabe, lavando-a com SF ao final da infusão.

Para administração de cetuximabe diluído em bomba de infusão ou gotejador por gravidade: após cálculo do volume de cetuximabe, remover um volume apropriado da solução de SF da bolsa de infusão. Puxar o volume requerido da droga do frasco e transferi-lo para a bolsa previamente preparada. Repetir o procedimento até que o volume calculado tenha sido alcançado.

Reações Adversas:

> 10%

Dermatológicas: rash cutâneo acneiforme, distúrbios ungueais, prurido;
Endócrinas e metabólicas: hipomagnesemia;
Gastrointestinais: náusea, perda de peso, constipação, dor abdominal, diarreia, vômito, anorexia;
Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;
Respiratórias: dispneia, tosse;
SNC: mal-estar, dor, febre, cefaleia;
Miscelânea: reação infusional, infecção.

1 a 10%

Cardiovasculares: edema periférico, parada cardiorrespiratória;
Dermatológicas: alopecia, distúrbio cutâneo;
Endócrinas e metabólicas: desidratação;
Gastrointestinais: estomatite, dispepsia;
Hematológicas: anemia;
Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina, aumento de transaminases;
Neuromusculares e esqueléticas: dorsalgia/lombalgia;
Oculares: conjuntivite;
Renais: insuficiência renal;
Respiratórias: embolia pulmonar;
SNC: insônia, depressão;
Miscelânea: sepse.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Arritmia, doença pulmonar intersticial (ocorreu entre a quarta e a décima-primeira dose), infarto do miocárdio, leucopenia.

Interações Medicamentosas:

Interações não foram avaliadas em estudos clínicos.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

Ajuste de Dose em Toxicidade:

Reações infusionais leves a moderadas (grau 1 ou 2): reduzir permanentemente a taxa de infusão em 50% e continuar o uso profilático de anti-histamínicos.

Reações infusionais, graves (grau 3 ou 4): suspender imediata e permanentemente o tratamento.

Toxicidade cutânea, leve a moderada: não há necessidade de modificar a dose.

Rash cutâneo acneiforme grave (grau 3 ou 4):

Primeira ocorrência: retardar a infusão do cetuximabe em 1 - 2 semanas.

Se houver melhora do quadro, continuar com 250 mg/m².

Se não houver melhora do quadro, suspender a terapia.

Segunda ocorrência: retardar a infusão de cetuximabe em 1 - 2 semanas.

Se houver melhora do quadro, continuar com 200 mg/m².

Se não houver melhora do quadro, suspender a terapia.

Terceira ocorrência: retardar a infusão de cetuximabe em 1 - 2 semanas.

Se houver melhora do quadro, continuar com 150 mg/m².

Se não houver melhora do quadro, suspender a terapia.

Quarta ocorrência: suspender a terapia.

Nota: ajustes da dose não são recomendados para a dermatite grave causada pela radioterapia.

Monitorização:

O teste da expressão do receptor de EGF deve ser realizado antes do tratamento (para o câncer colorretal). Monitorizar os sinais vitais durante a infusão e observar por, no mínimo, 1 hora após a infusão. Em pacientes

com toxicidades dermatológicas, deve-se observar o desenvolvimento de complicações. É recomendado a monitorização periódica dos níveis séricos de magnésio, cálcio e potássio durante um intervalo consistente com a meia-vida (8 semanas). Monitorizar o paciente atentamente (durante e após o tratamento) quando for utilizada a combinação de cetuximabe mais radioterapia.

Conduta Nutricional:

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Anorexia ou perda de peso: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente nos intervalos das refeições para auxiliar no funcionamento intestinal.

CICLOFOSFAMIDA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante.

Sinônimos: COM, CTX, CYT.

Apresentação Comercial: Genuxal 200 mg e 1 g/frasco injetável.

Indicações: tratamento de linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crônica (LLC), leucemia mielógena crônica (LMC), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), micose fungoide, mieloma múltiplo, neuroblastoma, retinoblastoma, rabiomiossarcoma, sarcoma de Ewing; câncer de mama, testículo, de endométrio, ovário e pulmão e em esquemas de condicionamento para o transplante de medula óssea.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:

Moderado (30 - 90%) - dose igual/menor a 1500 mg/m²:

No D1: ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV e dexametasona 12 mg, IV. No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitant 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

Alto (> 90%) - dose acima de 1500 mg/m²:

Ondansetrona 8 - 12 mg (máx. 32 mg), IV, no D1 ou palonosetrona 0,25 mg, IV, no D1 ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV, D1.

Dexametasona 12 mg, IV ou VO, no D1 e dexametasona 8 mg, VO, no D2 a D4. aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e aprepitanto 80 mg, VO, no D2 e D3.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Preparo/Administração:

Reconstituição: com água estéril, SF ou SG 5% (20 mg/mL). Agitar vigorosamente por 30 a 60 segundos.

Estabilidade: após reconstituição e diluições maiores (em SF ou SG 5%): 24 horas TA ou 6 dias, 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: ao longo de 1 - 24 horas. Doses > 500 mg até aproximadamente 2 g podem ser administradas ao longo de 20 - 30 minutos. Doses ≤ 1 g também podem ser administradas, lentamente. Administrar por IP, intrapleural, infusão IV secundária (*piggyback*) ou infusão IV contínua.

Nota: para minimizar a toxicidade vesical, aumentar a ingestão líquida normal durante e por 1 - 2 dias após a dose de ciclofosfamida. A maioria dos pacientes adultos necessita de ingestão líquida de pelo menos 2l/dia. Esquemas de alta dose devem ser acompanhados por hidratação intensa com ou sem terapia com mesna.

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

Reações Adversas:

> 10%

Dermatológicas: alopecia (40 a 60%), mas o cabelo geralmente volta a crescer, embora possa apresentar uma cor e/ou textura diferente. A perda de cabelo geralmente começa 3 - 6 semanas após o início da terapia;

Endócrinas e metabólicas: (fertilidade: pode causar esterilidade); interfere na oôgênese e na espermatogênese; pode ser irreversível em alguns pacientes; supressão gonadal (amenorreia);

Gastrointestinais: náusea e vômito, geralmente começando 6 - 10 horas após a administração; também observa-se a ocorrência de anorexia, diarreia, estomatite e mucosite;

Genitourinárias: cistite hemorrágica aguda grave e potencialmente fatal (7 a 40%);

Hematológicas: a trombocitopenia e a anemia são menos comuns que a leucopenia. Início: 7 dias, nadir: 10 - 14 dias e recuperação: 21 dias.

1 a 10%

Cardiovasculares: rubor facial;

Dermatológicas: *rash* cutâneo;

Renais: pode ocorrer síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético, geralmente com doses > 50 mg/kg (ou 1 g/m²); também foi relatada a ocorrência de necrose tubular renal, a qual geralmente sofre resolução com a suspensão do medicamento;

Respiratórias: ocorre congestão nasal quando doses IV são administradas muito rapidamente; os pacientes apresentam lacrimejamento, rinorreia, congestão sinusal e espirros durante ou imediatamente após a infusão;

SNC: cefaleia.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

A terapia de alta dose pode causar disfunção cardíaca, a qual se manifesta como ICC; raramente, ocorreu necrose cardíaca ou miocardite hemorrágica, mas ambas podem ser fatais. Ocasionalmente, foram observadas pneumonite intersticial e fibrose pulmonar com altas doses. A ciclofosfamida também pode potencializar a toxicidade cardíaca de antraciclina. Outras reações adversas

incluem colite hemorrágica, escurecimento da pele e das unhas das mãos, fraqueza, hepatotoxicidade, hidradenite écrina neutrofílica, hipersensibilidade da pele radiada, hiperuricemia, hipocalcemia, icterícia, mal-estar, necrose tubular renal, necrólise epidérmica tóxica, processo maligno secundário (p.e. carcinoma de bexiga), reações anafiláticas, síndrome de Stevens-Johnson, tontura, ureterite hemorrágica.

TMO:

Cardiovasculares: insuficiência cardíaca, necrose cardíaca, tamponamento cardíaco.

Endócrinas e metabólicas: hiponatremia.

Gastrointestinais: náusea e vômito graves.

Hematológicas: metemoglobinemia.

Miscelânea: cistite hemorrágica, processos malignos secundários, tosse, vasculite periférica.

Interações Medicamentosas:

A ciclofosfamida pode aumentar os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, leflunomida, mivacúrio, natalizumabe, suxametônio e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da ciclofosfamida podem ser aumentados por alopurinol, etanercepte, inibidores da CYP2B6 (Fortes e Moderados), pentostatina e trastuzumabe. A ciclofosfamida pode reduzir os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, glicosídeos cardíacos e vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da ciclofosfamida podem ser reduzidos por equinácia e indutores da CYP2B6 (Fortes).

Pacientes com tumores dependentes de estrogênios devem evitar uso de angélica chinesa e cimicífuga.

A ciclofosfamida tem sua velocidade de metabolismo e atividade leucopênica aumentadas pela administração crônica de altas doses de fenobarbital.

A associação com alopurinol provoca aumento da incidência de depressão da medula óssea. Na administração conjunta da ciclofosfamida com agentes antidiabéticos ocorre potencialização do efeito hipoglicêmico. A associação com suxametônio pode prolongar a apneia. A atividade da ciclofosfamida pode ser intensificada por anticoagulantes. Em associação com lovastatina, a ciclofosfamida pode aumentar o risco de rabdomiólise e insuficiência renal aguda em pacientes que sofreram transplante cardíaco. Digoxina pode diminuir os níveis plasmáticos da ciclofosfamida. A citarabina em doses elevadas acarreta em aumento de cardiomiopatia com morte subsequente. Cloranfenicol pode diminuir a biotransformação hepática da ciclofosfamida a metabólitos ativos. Em associação com imunossupressores ocorre um aumento do risco de infecção e do desenvolvimento de neoplasia.

Ajuste da dose na Insuficiência Renal e Hepática:

Uma grande fração de ciclofosfamida é eliminada pelo metabolismo hepático. Alguns autores não recomendam o ajuste da dose, exceto na insuficiência renal grave ($\text{Clcr} < 20 \text{ mL/min}$). Administrar 100% da dose normal para $\text{Clcr} > 10 \text{ mL/min}$. Administrar 75% da dose normal para $\text{Clcr} < 10 \text{ mL/min}$.

A ciclofosfamida é moderadamente dialisável (20 - 50%): administrar a dose após a hemodiálise.

Efeitos da CAPD: desconhecidos.

Efeitos da hemofiltração arteriovenosa contínua: desconhecidos

Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial e de plaquetas, BUN, ácido úrico, eletrólitos séricos, creatinina sérica.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Anorexia: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Mucosite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

CICLOFOSFAMIDA (ORAL)

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante.

Sinônimos: COM, CTX, CYT.

Apresentação Comercial: Genuxal 50 mg/cápsula.

Indicações: tratamento de linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crônica (LLC), leucemia mielógena crônica (LMC), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), micose fungoide, mieloma múltiplo, neuroblastoma, retinoblastoma, rabiomiossarcoma, sarcoma de Ewing; câncer de mama, testículo, de endométrio, ovário e pulmão e em esquemas de condicionamento para o transplante de medula óssea.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:

Moderado a alto - maior/igual a 100 mg/m²/dia:

Granisetrona 2 mg, VO, diariamente ou 1 mg, VO, 2 vezes ao dia, ou ondansetrona 16 - 24 mg, VO, dia. Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Mínimo a baixo - menor que 100 mg/m²/dia:

Se necessário:

metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol

ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Administrar os comprimidos durante ou após as refeições.

Reconstituição: com elixir aromático, remover a solução e adicionar elixir aromático o suficiente para obter volume final 100 mL (2 mg/mL).

Estabilidade: elixir: 14 dias 2 - 8°C, armazenar em um recipiente de vidro âmbar.

Reações Adversas:

> 10%

Dermatológicas: alopecia, mas o cabelo geralmente volta a crescer, embora possa apresentar uma cor e/ou textura diferente. A perda de cabelo geralmente começa 3 - 6 semanas após o início da terapia;

Endócrinas e metabólicas (fertilidade: pode causar esterilidade): interfere na ogênese e na espermatogênese; pode ser irreversível em alguns pacientes; supressão gonadal (amenorreia);

Gastrointestinais: náusea e vômito, geralmente começando 6 - 10 horas após a administração; também observa-se a ocorrência de anorexia, diarreia, estomatite e mucosite;

Genitourinárias: cistite hemorrágica aguda grave e potencialmente fatal;

Hematológicas: a trombocitopenia e a anemia são menos comuns que a leucopenia.

Início: 7 dias, nadir: 10 - 14 dias e recuperação: 21 dias.

1 a 10%

Cardiovasculares: rubor facial;

Dermatológicas: *rash* cutâneo;

Renais: pode ocorrer síndrome da secreção inadequada de hormônio anti-diurético, geralmente com doses > 50 mg/kg (ou 1 g/m²); também foi relatada a ocorrência de necrose tubular renal, a qual geralmente sofre resolução com a suspensão do medicamento;

Respiratórias: ocorre congestão nasal quando doses IV são administradas muito rapidamente; os pacientes apresentam lacrimejamento, rinorreia, congestão sinusal e espirros durante ou imediatamente após a infusão;

SNC: cefaleia.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

A terapia de alta dose pode causar disfunção cardíaca, a qual se manifesta como ICC; raramente, ocorreu necrose cardíaca ou miocardite hemorrágica, mas ambas podem ser fatais. Ocasionalmente, foram observadas pneumonite intersticial e fibrose pulmonar com altas doses. A ciclofosfamida também pode potencializar a toxicidade cardíaca de antraciclinas. Outras reações adversas incluem colite hemorrágica, escurecimento da pele e das unhas das mãos, fraqueza, hepatotoxicidade, hidradenite écrina neutrofílica, hipersensibilidade da pele radiada, hiperuricemia, hipocalemia, icterícia, mal-estar, necrose tubular renal, necrólise epidérmica tóxica, processo maligno secundário (p.e. carcinoma de bexiga), reações anafiláticas, síndrome de Stevens-Johnson, tontura, ureterite hemorrágica.

Interações Medicamentosas:

A ciclofosfamida pode aumentar os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, leflunomida, mivacúrio, natalizumabe, suxametônio e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da ciclofosfamida podem ser aumentados por alopurinol, etanercepte, inibidores da CYP2B6 (Fortes e Moderados), pentostatina e

trastuzumabe. A ciclofosfamida pode reduzir os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, glicosídeos cardíacos e vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da ciclofosfamida podem ser reduzidos por equinácea e indutores da CYP2B6 (Fortes).

Pacientes com tumores dependentes de estrogênios devem evitar uso de angélica chinesa e cimicífuga.

Ajuste da Dose na Insuficiência Renal e Hepática:

Uma grande fração de ciclofosfamida é eliminada pelo metabolismo hepático. Alguns autores não recomendam o ajuste da dose, exceto na insuficiência renal grave (Clcr < 20 mL/min). Administrar 100% da dose normal para Clcr > 10 mL/min. Administrar 75% da dose normal para Clcr < 10 mL/min.

A ciclofosfamida é moderadamente dialisável (20 - 50%): administrar a dose após a hemodiálise.

Efeitos da CAPD: desconhecidos.

Efeitos da hemofiltração arteriovenosa contínua: desconhecidos.

Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial e de plaquetas, BUN, ácido úrico, eletrólitos séricos, creatinina sérica.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Anorexia: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Mucosite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

CIPROTERONA

Categoria Terapêutica: antiandrogênio.

Sinônimos: acetato de ciproterona.

Apresentação Comercial: Androcur 50 mg e 100 mg/comprimido.

Indicações: tratamento paliativo de carcinoma prostático.

Fator de Risco na Gravidez: B (AUS).

Lactação: presente no leite materno/contraindicado.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/Pré-medicação: não consta.

Preparo/Administração:

Administrar no mesmo horário em cada dia do tratamento. Deve ser ingerido com alimentos.

Estabilidade: conservar em TA.

Reações Adversas:

Frequência não definida.

Cardiovasculares: fâlcia cardíaca, hemorragia, hipotensão, infarto do miocárdio, derrame, choque, síncope, taquicardia, trombose (trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose venosa da retina).

SNC: depressão, tontura, encefalopatia, fadiga, fadaleia, lassitude.

Dermatológicas: pele seca (diminuição sebácea), eczema, eritema, dermatite esfoliativa, hirsutismo, nodoso, perda desigual de pelo corporal, fotossensibilidade, prurido, erupção cutânea, escleroderma, descoloração de pele, urticária.

Endócrinas e metabólicas: supressão adrenal (relacionada com a dose), hiperplasia nodular mamária benigna, diabetes *mellitus*, galactorreia, ginecomastia, fogachos, hipercalcemia, hiperglicemia, impotência, inibição de espermatogênese, aumento de libido, balanço negativo de nitrogênio, perda/ganho de peso.

Gastrointestinais: anorexia, constipação, diarreia, dispepsia, glossite, náusea, pancreatite, vômito.

Geniturinárias: carcinoma de bexiga, hematúria, frequência urinária.

Hematológicas: anemia, aumento de fibrinogênio, anemia hemolítica, leucopenia, leucocitose, tempo de protrombina diminuído, trombocitopenia.

Hepáticas: ascite, icterícia colestática, cirrose, disfunção hepática (relacionada com a dose), carcinoma hepático, coma hepático, fâlcia hepática, necrose hepática, hepatite, hepatoma, hepatomegalia, aumento de transaminases.

Neuromusculares e esqueléticas: miastenia, osteoporose, fraqueza.

Oftálmicas: acomodação anormal, visão anormal, cegueira, neurite óptica, atrofia óptica, alteração na retina.

Renais: fâlcia renal, creatinina sérica aumentada.

Respiratórias: asma, broncoespasmo, tosse, dispneia, embolia pulmonar, fibrose pulmonar.

Miscelânea: reações alérgicas.

Interações Medicamentosas:

Evitar consumo concomitante de etanol devido à diminuição dos efeitos da ciproterona.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

O uso de ciproterona em pacientes com comprometimento renal é contraindicado. O uso de ciproterona em pacientes com comprometimento hepático ou doenças hepáticas ativas é contraindicado.

Monitorização:

Monitorizar através de testes de função hepática basal e periodicamente durante o tratamento ou quando for notado sinais/sintomas sugestivos de hepatotoxicidade. Função adrenal também deve ser monitorada periodicamente.

Conduta Nutricional:

Anorexia: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia.

Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente nos intervalos das refeições para auxiliar no funcionamento intestinal.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

CISPLATINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante, análogo da platina.

Sinônimos: CDDP.

Apresentação Comercial: Platistine 10 mg/10 mL, 50 mg/50 mL e 100 mg/100 mL injetável frasco-ampola (contém manitol).

Indicações: tratamento do câncer de bexiga, testículo, ovário, cabeça e pescoço.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

Posologia: consultar protocolos individuais.

Potencial Emetogênico/Pré-medicação:

Recomenda-se a hidratação pré-tratamento com 1 a 2 L de líquidos antes da administração da cisplatina (ver administração).

Alto

Ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, no D1 ou palonosetrona 0,25 mg, IV, no D1 ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV, D1.

Dexametasona 12 mg, IV ou VO, no D1 e dexametasona 8 mg, VO, no D2 a D4.

Aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e aprepitanto 80 mg, VO, no D2 e D3.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Preparo/Administração:

A cisplatina interage com o alumínio formando um precipitado negro. Não utilizar agulhas, seringas, cateteres ou equipamentos de administração IV que contenham partes de alumínio que possam entrar em contato com o medicamento na sua preparação ou administração.

Diluição: padrão IV: em 250 - 1000 mL de SF, SGF ou SG a 5% em cloreto de sódio a 0,45%. A solução para infusão deve ter concentração final de cloreto de sódio $\geq 0,2\%$.

Estabilidade: diluições maiores até a concentração de 0,05 - 2 mg/mL: 72 horas 4 - 25°C.

Solução após o primeiro acesso ao frasco: 28 dias TA sob proteção contra a luz ou 7 dias TA sob luz fluorescente. Não refrigerar a solução com risco de formação de precipitado.

Tempo de infusão: a taxa de administração varia entre infusão de 15 - 120 minutos, infusão de 1 mg/min, infusão de 6 - 8 horas, infusão de 24 horas ou por protocolo. Em pacientes com ICC, taxa máxima de infusão deve ser de 1 mg/min.

Solução de hidratação: infundir por um período de 2 - 4 horas antes do ciclo de tratamento. Devem ser mantidas hidratação e débito urinário adequados (acima de 100 mL/hora) por 24 horas após a administração.

Potencial vesicante/irritante: para doses $> 0,5$ mg/mL, a droga é vesicante. Para doses $< 0,5$ mg/mL, a droga é irritante.

Reações Adversas:

$> 10\%$

Auditivas: ototoxicidade (manifesta-se como perda da audição de alta frequência; a ototoxicidade é especialmente pronunciada em crianças);

Dermatológicas: alopecia leve;

Gastrointestinais: náusea e vômito;

Hematológicas: mielossupressão (leve com doses moderadas; leve a moderada com terapia de altas doses);

Leucócitos: leve;

Plaquetas: leve;

Hepáticas: aumento de enzimas hepáticas;

Renais: nefrotoxicidade (insuficiência renal aguda e crônica);

SNC: neurotoxicidade - (a neuropatia periférica depende da dose e da duração do tratamento).

1 a 10%

Gastrointestinais: diarreia;

Locais: irritação tissular.

$< 1\%$ (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Alopecia leve, anemia hemolítica, arritmias, aumento de enzimas hepáticas, bradicardia, cegueira cerebral, neurite óptica, papiledema, reação anafilática, turvamento da visão, úlceras bucais.

TMO:

Endócrinas e metabólicas: hipocalemia, hipomagnesemia.

Gastrointestinais: altamente emetogênico.

Hematológicas: mielossupressão.

Renais: aumento da creatinina sérica, azotemia, insuficiência renal aguda.

SNC: neuropatia periférica e autônoma, ototoxicidade.

Miscelânea: dor passageira no local do tumor, distúrbios autoimunes passageiros.

Interações Medicamentosas:

A cisplatina pode aumentar os níveis e efeitos de antibióticos aminoglicosídeos,

derivados do teixo, natalizumabe, topotecana, vacinas (vírus vivos) e vinorelbina. Os níveis e efeitos da cisplatina podem ser aumentados por trastuzumabe. A cisplatina pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas (vírus inativados). Os níveis e efeitos da cisplatina podem ser reduzidos por equinácea. Pacientes com tumores dependentes de estrogênios devem evitar uso de cimicífuga e angélica chinesa.

A cisplatina pode ter seu efeito nefrotóxico potencializado com antibióticos aminoglicosídeos. A administração concomitante e/ou sequencial de fármacos ototóxicos como antibiótico aminoglicosídeo ou diuréticos de alça pode potencializar a ototoxicidade, especialmente na presença de insuficiência renal. A cisplatina pode alterar o clearance da bleomicina e do metotrexato, aumentando suas toxicidades. A cisplatina pode diminuir as concentrações séricas de fenitoína. A cisplatina pode aumentar a concentração sanguínea de ácido úrico, portanto as doses de medicamentos antigotosos como alopurinol, colchicina, probenicida ou sulfimpirazona devem ser ajustadas.

Ajuste de Dose na Insuficiência Renal e Hepática:

O fabricante recomenda que ciclos repetidos da cisplatina não sejam utilizados até que a creatinina sérica seja < 1,5 mg/100 mL e/ou o BUN seja < 25 mg/100 mL. Não há diretiva aprovada pela FDA relativa ao ajuste da dose no comprometimento renal. As diretivas a seguir têm sido utilizadas por alguns clínicos:

Aronoff, 2007:

Clcr 10 - 50 mL/min: administrar 75% da dose.

Clcr < 10 mL/min: administrar metade da dose.

Hemodiálise: parcialmente eliminada pela hemodiálise.

Administrar metade da dose após a hemodiálise.

Diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC): administrar metade da dose.

Terapia de substituição renal contínua: administrar 75% da dose.

Kintzel, 1995:

Clcr 46 - 60 mL/min: reduzir a dose em 25%.

Clcr 31 - 45 mL/min: reduzir a dose pela metade.

Clcr < 30 mL/min: considerar o uso de um medicamento alternativo.

Monitorização:

Função renal (creatinina sérica, BUN, Clcr), eletrólitos (particularmente magnésio, cálcio e potássio) antes e em até 48 horas após a terapia com cisplatina, audiografia (basal e antes de cada dose subsequente), exame neurológico (na terapia de altas doses), provas da função hepática periodicamente, hemograma completo com contagem diferencial e plaquetária, débito urinário, urinálise.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

CITARABINA

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, antimetabólito (análogo da pirimidina).

Sinônimos: Ara-C, arabinosilcitosina, cloridrato de citarabina, cloridrato de citosina arabinosina.

Apresentação Comercial: Aracytin 100 mg/frasco-ampola injetável; aracytin CS 1 g/10 mL e 500 mg/25 mL frasco-ampola injetável.

Indicações: tratamento da leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielocítica crônica (LMC, fase blástica) e linfomas; profilaxia e tratamento da leucemia meníngea.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar protocolos individuais por doenças.

Potencial Emetogênico/Pré-medicação:

Moderado (30 - 90%) - dose acima 1g/m².

No D1: ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV e dexametasona 12 mg, IV. No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

Baixo (10 - 30%) - dose entre 100 - 200 mg/m².

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir com diluente próprio, SF ou água bacteriostática para injeção. O volume deve estar em acordo com a recomendação do fabricante para cada apresentação. Para administração IT, reconstituir somente com SF.

Nota: soluções contendo agentes bacteriostáticos não devem ser utilizadas para a preparação de altas doses ou de doses intratecais de citarabina. Podem ser utilizadas para administrações IM, SC, e IV de baixa dose (100 - 200 mg/m²). Diluição: antes da diluição, armazenar em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, proteger da luz. Não refrigerar a solução devido ao risco de formação de precipitado. IV: diluir em 250 - 1.000 mL de SF ou SG 5%.

Tempo de infusão: IM, IT ou SC: não exceder a concentração de 100 mg/mL. IV: infundir durante 1 - 3 horas ou por infusão contínua. Os efeitos GI podem ser mais pronunciados com doses em bôlus IV divididas do que com infusão contínua.

Estabilidade: após reconstituição e diluição é de 8 dias TA (fabricante recomenda o uso em até 48 horas). Soluções intratecais em 3 - 20 mL de ringer lactato são estáveis por 7 dias em TA; elas devem, no entanto, ser utilizadas em até 24 horas por conta da via de administração.

Reações Adversas: (frequência não definida).

Frequentes

Dermatológicas: *rash* cutâneo;

Gastrointestinais: anorexia, diarreia, inflamação anal, mucosite, náusea, ulceração anal, vômito;

Hematológicas: mielossupressão, neutropenia (início: 1 - 7 dias; nadir [bifásico]: 7 - 9 dias e em 15 - 24 dias; recuperação [bifásica]: 9 - 12 e em 24 - 34 dias), trombocitopenia (início: 5 dias; nadir: 12 - 15 dias; recuperação: 15 - 25 dias), anemia, sangramento, leucopenia, megaloblastose, redução de reticulócitos;

Hepáticas: aumento de transaminases (agudo), disfunção hepática;

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: dispneia;

SNC: cefaleia, neurite, tontura, toxicidade neural;

Miscelânea: anafilaxia, edema alérgico, sepse.

Raros e/ou relatos de caso:

Aumento de amilase, aumento de lipase, disfunção cerebral, dor no local da injeção (injeção subcutânea), hepatopatia veno-oclusiva, hiperuricemia, inflamação no local da injeção (injeção subcutânea), meningite asséptica, parada cardiorrespiratória (aguda), paralisia (terapia combinada intratecal e IV), pneumonite intersticial, pustulose exantematosa, rhabdomiólise, síndrome da citarabina (conjuntivite, dor torácica, febre, mal-estar, mialgia, ostealgia, *rash* cutâneo maculopapular).

Eventos adversos associados à terapia com altas doses de citarabina

(toxicidades do SNC, GI, oculares e pulmonares são mais comuns em esquemas com altas doses):

Cardiovasculares: cardiomegalia, miocardiopatia (em combinação com ciclofosfamida);

Dermatológicas: alopecia (completa), descamação, *rash* cutâneo (grave);

Gastrointestinais: peritonite, pneumatose cistoide intestinal, úlcera GI;

Hepáticas: abscesso hepático, colite necrotizante, hiperbilirrubinemia, lesão hepática;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica (motora e sensorial);

Oculares: conjuntivite hemorrágica, toxicidade corneana;

Respiratórias: edema pulmonar, síndrome da angústia respiratória súbita;

SNC: alterações da personalidade, coma, neurotoxicidade (relacionada à dose; pode ocorrer toxicidade cerebelar em pacientes que utilizam altas doses de citarabina [acima de 36 - 48 g/m²/ciclo]; a incidência pode ser de até 55% em pacientes com comprometimento renal), sonolência;

Miscelânea: sepse.

Eventos adversos associados à administração intratecal da citarabina:

Gastrointestinais: disfagia, náusea, vômito;

Oculares: cegueira (com quimioterapia sistêmica e irradiação craniana concomitantes), diplopia;

Respiratórias: rouquidão, tosse;

SNC: febre, leucoencefalopatia necrotizante (com irradiação craniana, metotrexato intratecal e hidrocortisona intratecal concomitantes), neurotoxicidade, paralisia de nervos acessórios, paraplegia;

Miscelânea: afonia.

Interações Medicamentosas:

A citarabina pode aumentar os níveis e efeitos de natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da citarabina podem ser aumentados por trastuzumabe. A citarabina pode reduzir os níveis e efeitos de flucitosina, glicosídeos cardíacos e vacinas (vírus inativados). Os níveis e efeitos da citarabina podem ser reduzidos por equinácia.

Ajuste da dose em Insuficiência Renal e Hepática:

A uso aprovado pelo FDA não contém diretivas para esse tipo de ajuste da dose. As seguintes diretivas têm sido utilizadas por alguns médicos:

Aronoff, 2007 (100 - 200 mg/m² de citarabina): crianças e adultos, nenhum ajuste é necessário.

Kintzel, 1995 (altas doses de citarabina, de 1 - 3 g/m²):

Clcr de 46 - 60 mL/min: administrar 60% da dose.

Clcr de 31 - 45 mL/min: administrar metade da dose.

Clcr < 30 mL/min: considerar o uso de um medicamento alternativo.

Smith, 1997 (altas doses de citarabina, ≥ 2 g/m²/dose):

Creatinina sérica de 1,5 - 1,9 mg/dL ou aumento (a partir do valor basal) de 0,5 - 1,2 mg/dL: reduzir a dose para 1 g/m²/dose.

Creatinina sérica ≥ 2 mg/dL ou aumento (a partir do valor basal) > 1,2 mg/dL: reduzir a dose para 0,1 g/m²/dia como infusão contínua.

Pode ser necessário o ajuste da dose porque a citarabina é parcialmente desintoxicada no fígado. A bula aprovada pela FDA não contém diretivas para ajuste de dose em insuficiência hepática. As seguintes diretivas têm sido utilizadas por alguns médicos:

Floyd, 2006: Transaminases (qualquer elevação): administrar metade da dose; as doses subsequentes podem ser aumentadas na ausência de toxicidades.

Koren, 1992 (nível da dose não especificado): bilirrubina > 2 mg/dL: administrar metade da dose; as doses subsequentes podem ser aumentadas na ausência de toxicidades.

Monitorização:

Provas de função hepática, hemograma completo com contagem diferencial e de plaquetas, creatinina sérica, BUN, ácido úrico sérico.

Informações adicionais

Doses IV ≥ 1,5 g/m² podem produzir conjuntivite, o que pode melhorar com o uso profilático de colírio de corticosteroide (dexametasona a 0,1%). O colírio de dexametasona deve ser administrado em 1 - 2 gotas a cada 6 horas durante e 2 - 7 dias após o uso de citarabina.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Anorexia: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia.

Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Mucosite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

CLADRIBINA

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, antimetabólito (antagonista da purina).

Sinônimos: 2-CdA, 2 - clorodeoxiadenosina.

Apresentação Comercial: Leustatin 10 mg/10 mL frasco-ampola injetável.

Indicações: tratamento da leucemia de células pilosas.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo (<10%).

Pré-medicação:

Pode ser incorporado ao esquema de Baixo Potencial, se necessário:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Diluição: em 500 mL de SF. Diluir para obter um volume total de 100 mL para infusão de 7 dias. Soluções para infusão de 7 dias devem ser preparadas com SF bacteriostático.

Estabilidade: após diluição é de 72 horas TA. Quando em recipientes de PVC, a solução é estável por 24 horas TA. Proteger da luz.

Tempo de infusão: contínua por 7 dias consecutivos ou infusão de 1 - 2 horas.

Nota: não é recomendado o uso de SG 5% como diluente porque ocorre o aumento da degradação da cladribina.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

> 10%

Dermatológicas: *rash* cutâneo;

Gastrointestinais: náusea, redução do apetite, vômito;

Hematológicas: mielossupressão, comum, limitadora da dose (nadir: 5 - 10 dias, recuperação: 4 - 8 semanas), neutropenia, anemia, trombocitopenia;

Locais: reações no local da injeção;

Respiratórias: ruídos respiratórios anormais SNC: febre $\geq 40^{\circ}\text{C}$, fadiga, cefaleia;

Miscelânea: infecção.

1 a 10%

Cardiovasculares: edema, taquicardia, trombose;

Dermatológicas: púrpura, petéquias, eritema, prurido;

Gastrointestinais: diarreia, constipação, dor abdominal;

Locais: flebite;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, mialgia, artralgia;

Respiratórias: tosse, sons torácicos anormais, dispneia, epistaxe;

SNC: calafrios, tontura, insônia, mal-estar, dor;

Miscelânea: diaforese.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Anemia aplástica, anemia hemolítica, aumento de bilirrubinas, aumento de transaminases, disfunção renal (com doses altas), hipereosinofilia, infecções oportunistas, infiltrações pulmonares intersticiais, necrólise epidérmica tóxica, pancitopenia, paraparesia, pneumonia, polineuropatia (com doses altas), quadriplegia (relatada com doses altas), síndrome da lise tumoral, síndrome de Stevens-Johnson, urticária.

Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de cladribina com natalizumabe e vacinas (BCG e vírus vivos). A cladribina pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da cladribina podem ser aumentados por trastuzumabe. A cladribina pode reduzir os níveis e efeitos de vacina (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da cladribina podem ser reduzidos por equinácea. Evitar uso de etanol devido à irritação GI.

Ajuste da Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

A bula aprovada pela FDA recomenda uso com cautela em pacientes com disfunção renal e hepática; no entanto, não há nenhum protocolo para ajuste de dosagem disponível devido à falta de dados.

Clinicamente, crianças com $\text{Clcr } 10 - 50 \text{ mL/min}$ e $\text{Clcr} < 10 \text{ mL/min}$ devem receber 50% e 30% da dose usual, respectivamente. No caso de hemodiálise, a criança deve receber 30% da dose. No caso de terapia contínua de substituição renal (CRRT), a dose deve ser administrada pela metade em crianças. Para adultos com $\text{Clcr } 10 - 50 \text{ mL/min}$ e $\text{Clcr} < 10 \text{ mL/min}$, deve-se administrar 75% e 50% da dose usual, respectivamente. No caso de diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) em adultos, a dose deve ser administrada pela metade.

Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial, função renal e hepática; monitorizar a ocorrência de febre. Recomenda-se a monitorização periódica de contagens de células sanguíneas periféricas, particularmente durante as primeiras 4 - 8 semanas após o tratamento para detectar o desenvolvimento de anemia, neutropenia e trombocitopenia e para detectar precocemente qualquer possível sequela (isto é, infecção ou sangramento).

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não

ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Inapetência: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

CLORAMBUCILA (ORAL)

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante.

Sinônimos: Clorambucilum, Cloramínofeno, Clorbutinum.

Apresentação Comercial: Leukeran 2mg/comprimido.

Indicações: tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC), linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo a baixo.

Pré-medicação:

Se necessário:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Pronto para uso. Geralmente administrado como dose única, de preferência com estômago vazio.

Preparações extemporâneas (suspensão): macerar 60 comprimidos em 30 mL de metilcelulose. Adicionar xarope para volume final 60 mL (2 mg/mL). Transferir para um recipiente âmbar. No rótulo, anotar “agitar bem”, “refrigerar” e “proteger contra a luz.”

Estabilidade: a suspensão é estável por 7 dias em 2° - 8° C. Os comprimidos devem ser armazenados em refrigerador 2° - 8° C.

Reações Adversas:

Frequência nem sempre definida.

Dermatológicas: edema angioneurótico, eritema multiforme (raro), hipersensibilidade cutânea, necrólise epidérmica tóxica (rara), rash cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson (rara), urticária.

Endócrinas e metabólicas: amenorreia, infertilidade, síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético.

Gastrointestinais: diarreia (infrequente), náusea (infrequente), ulceração oral

(infrequente), vômito (infrequente).

Geniturinárias: azoospermia, cistite estéril.

Hematológicas: neutropenia (relacionada à dose e à duração; início: 3 semanas; recuperação: 10 dias após a última dose), anemia, insuficiência da medula óssea (irreversível), leucemia (secundária), linfopenia, mielossupressão, pancitopenia, trombocitopenia.

Hepáticas: hepatotoxicidade, icterícia.

Neuromusculares e esqueléticas: espasmos musculares (raros), mioclonia (rara), neuropatia periférica, parestesia flácida (rara), tremores (raros).

Respiratórias: fibrose pulmonar, pneumonia intersticial.

SNC: alucinações (raras), agitação (rara), ataxia (rara), confusão mental (rara), crises convulsivas focais ou generalizadas (raras), febre causada pelo medicamento.

Miscelânea: processos malignos secundários, reações alérgicas.

Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de clorambucila com natalizumabe e vacinas (BCG e vírus vivos). A clorambucila pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da clorambucila podem ser aumentados por trastuzumabe. A clorambucila pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da clorambucila podem ser reduzidos por equinácia.

Ajuste da Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

A bula aprovada pela FDA não contém diretrizes de ajuste da dose. As seguintes diretrizes foram utilizadas por alguns médicos (Aronoff, 2007):

Adultos: Clcr 10 - 50 mL/min: administrar 75% da dose.

Clcr < 10 mL/min: administrar 50% da dose.

Diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC): administrar 50% da dose.

A clorambucila é metabolizada no fígado em metabólitos ativos e inativos. O ajuste da dose pode ser necessário em pacientes com comprometimento hepático.

Ajuste da Dose na Toxicidade:

No caso de reações cutâneas, recomenda-se a suspensão do tratamento. Para toxicidade hematológica (neutropenia persistente, trombocitopenia e/ou linfocitose), não exceder a dose de 0,1 mg/kg/dia. Para o caso de quimioterapia ou radioterapia concomitante ou aplicadas dentro de 4 semanas, o tratamento deve ser iniciado com cautela, redução de dose e monitoramento ativo (a dose usual pode ser utilizada caso a radioterapia for de pequenas doses de radiação paliativa sobre pontos isolados distantes da medula óssea).

Monitorização:

Provas de função hepática, hemograma completo com contagem diferencial e plaquetária (semanalmente, com contagem leucocitária monitorizada a cada 2 semanas, durante as primeiras 3 - 6 semanas de tratamento), nível sérico de ácido úrico.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de

líquidos para evitar a desidratação.

CRIZOTINIBE

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor linfoma anaplásico kinase, inibidor da tirosina kinase.

Apresentação Comercial: Xalkori 200 mg e 250 mg/cápsula.

Indicações: tratamento de câncer de pulmão pequenas células.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: moderado a alto.

Pré-medicação:

Granisetrona 2 mg,VO, diariamente ou 1 mg,VO, 2 vezes ao dia, ou ondansetrona 16 - 24 mg,VO, dia. Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg,VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg,VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Deglutir as cápsulas inteiras (não macerar, dissolver ou abrir as cápsulas). Pode ser administrado com ou sem alimento. Se esquecer de tomar uma dose, tomar assim que lembrar a menos que seja < que 6 horas antes do horário da próxima dose (pular a dose se estiver < 6 horas antes da próxima dose). Não administrar duas doses no mesmo horário para compensar a dose perdida.

Estabilidade: armazenar em 20 a 25°C.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: edema;

Sistema Nervoso Central: fadiga, tontura;

Gastrointestinais: náusea, diarreia, vômito, constipação, diminuição do apetite, alteração de paladar, desordem esofágica (dispepsia, disfagia, queimação epigástrica/desconforto/dor, obstrução esofágica/dor/espasmos/ úlcera, esofagites, refluxo gastroesofágica, odinofagia, refluxo esofágico);

Hematológicas: linfopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia;

Hepático: aumento da ALT;

Ocular: desordem da visão (visão turva, diplopia, fotofobia, fotopsia, acuidade da visual diminuída, brilho visual, defeito no campo visual, deficiência visual).

1 a 10%

Cardiovasculares: bradicardia;

Sistema Nervoso Central: dor de cabeça, insônia;

Dermatológicas: rash;

Gastrointestinais: dor abdominal, estomatite;

Hematológicas: neutropenia;

Hepática: aumento da AST;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia;

Renal: cistos renais;

Respiratórias: tosse, dispneia, pneumonite, infecção do trato respiratório superior.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Dor nas costas, febre QTc prolongada, trombocitopenia.

Interações Medicamentosas:

Evitar consumo de toranja (*grapefruit*), tanto na forma de fruta quanto de suco. Crizotinibe é um inibidor moderado da CYP 3A4, devendo-se considerar redução de dose para medicamentos que são substrato da enzima. Em razão da inibição, evitar a coadministração com medicamentos de índice terapêutico estreito, como a alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, pimozida, quinidina, sirolimo e tacrolimo.

A coadministração com indutores fortes da CYP3A diminui a concentração plasmática do crizotinibe, como a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina e erva-de-são-jão.

A coadministração com inibidores fortes da CYP3A aumenta a concentração plasmática do crizotinibe, como o atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina e voriconazol. Evitar consumo de toranja e suco de toranja também devido ao aumento dos níveis plasmáticos do crizotinibe.

Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

Não há ajuste de dose para o caso de insuficiência renal leve (ClCr 30 - 60 mL/minuto) a moderada (ClCr 60 - 90 mL/minuto).

O uso durante a insuficiência severa (ClCr <30 mL/minuto) deve ser cauteloso, uma vez que não há dados suficientes para determinar se há necessidade de ajuste na dose. Pacientes com doença renal em estágio final não foram estudados e, em razão disso, deve-se utilizar com cautela.

Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

Dados sobre o uso de crizotinibe em pacientes com insuficiência hepática são insuficientes para determinar se há necessidade de ajuste na dose. Considerar uso com cuidado.

Ajuste da Dose na Toxicidade:

Nota: se a redução da dose for necessária, reduzir a dose para 200 mg via oral duas vezes por dia; se necessário, reduzir para 250 mg uma vez ao dia.

Toxicidade Hematológica (exceto linfopenia, a menos que a linfopenia esteja associado com eventos clínicos como uma infecção oportunista):

grau 3 (leucócitos 1000 - 2000/mm³, neutrófilos 500 - 1000/mm³, plaquetas 25.000 - 50.000/mm³ e hemoglobina 6,5 - 8 g/dL): suspender o tratamento até que recupere ao grau < ou igual a 2, em seguida retomar com a mesma dose e horário.

grau 4 (leucócitos < 1000/mm³, neutrófilos < 500/mm³, plaquetas < 25.000/mm³ e hemoglobina 6,5 g/dL): aguardar o tratamento até que recuperação para grau < ou igual a 2, em seguida retomar com 200 mg 2 vezes ao dia.

grau 4 recorrente com 200 mg 2 vezes ao dia: aguardar o tratamento até que recupere ao grau < ou igual a 2, em seguida retomar com 250 mg uma vez ao dia.

Gravidade 4 recorrente com 250 mg uma vez ao dia: descontinuar permanentemente.

Toxicidade Não-Hematológica:

ALT ou AST elevado grau 3 ou 4 (ALT ou AST >5 vezes o limite normal) com elevação da bilirrubina total grau < ou igual a 1 (bilirrubina total < ou igual 1,5 vez o limite normal): aguardar o tratamento até que recupere ao grau < ou igual a 1 (< 2,5 vezes o limite normal) ou basal, então retomar a 200 mg 2 vezes ao dia. ALT ou AST elevado grau 3 ou 4 recorrente com elevação da bilirrubina

total grau < ou igual a 1: aguardar o tratamento até que recupere ao grau < ou igual a 1, então retomar a 250 mg uma vez ao dia.

ALT ou AST elevado grau 2, 3 ou 4 (ALT ou AST > 2,5 vezes o limite normal) concomitante com elevação da bilirrubina total grau 2, 3 ou 4 (> 1,5 vezes o limite normal) com ausência de colestase ou hemólise: descontinuar permanentemente.

Pneumonite (qualquer grau; não atribuível para progressão da doença, infecção, outras doenças pulmonares ou radioterapia): descontinuar permanentemente.

QTc Prolongada grau 3 (QTc > 500 msec sem sinais e sintomas de risco de vida): aguardar o tratamento até que recupere para grau < ou igual a 1 (QTc < ou igual a 470 msec), então retomar para 200 mg 2 vezes ao dia.

QTc Prolongada grau 3 recorrente com 200 mg 2 vezes ao dia: aguardar o tratamento até que recupere para grau < ou igual a 1, então retomar para 250 mg uma vez ao dia.

QTc Prolongada grau 3 recorrente com 250 mg uma vez ao dia: descontinuar permanentemente.

QTc Prolongada grau 4 (QTc > 500 msec sem sinais e sintomas de risco de vida ou torsades de pointes): descontinuar permanentemente.

Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial mensal e quando clinicamente apropriado (monitorizar com mais frequência se forem observadas anormalidades grau 3 ou 4 ou com febre ou infecção), teste de função pulmonar mensal e quando clinicamente apropriado (monitorizar com mais frequência se forem observadas anormalidades grau 2, 3 ou 4). Considerar monitorização de ECG e eletrólitos em pacientes com insuficiência cardíaca, bradiarritmias, anormalidades eletrolíticas, ou quem está tomando a medicação que é conhecida por prolongar o intervalo de QT. Considerar monitorização de ECG e eletrólitos em pacientes passíveis de prolongamento do intervalo de QT, como insuficiência cardíaca, bradiarritmias, anormalidades eletrolíticas ou medicamentos relacionados. Considerar avaliação oftalmológica, especialmente se ocorrer ftopsia ou flutuações vítreas.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente nos intervalos das refeições para auxiliar no funcionamento intestinal.

Anorexia ou perda de peso: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Odinofagia ou Esofagite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos

macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

DACARBAZINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante.

Sinônimos: dimetil triazeno imidazol carboxamida, DTIC, imidazol, carboxamida, imidazol carboxamida dimetiltriazeno.

Apresentação Comercial: Detimedac 100 mg e 200 mg/frasco-ampola injetável.

Indicações: tratamento do melanoma maligno, Doença de Hodgkin, sarcomas de tecido mole, fibrossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma de células de ilhota pancreática, carcinoma medular de tireoide e neuroblastoma.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: Alto (> 90%).

Pré-medicação:

Ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, no D1 ou palonosetrona 0,25 mg, IV, no D1 ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV, D1.

Dexametasona 12 mg, IV ou VO, no D1 e dexametasona 8 mg, VO, no D2 a D4.

Aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e aprepitanto 80 mg, VO, no D2 e D3.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Preparo/Administração:

Reconstituição: frascos de 100 mg e 200 mg com 9,9 mL e 19,7 mL de água estéril para injeção, respectivamente (10 mg/mL).

Diluição: IV padrão - diluir em 250 - 1.000 mL de SG 5% ou SF.

Estabilidade: após reconstituição - 24 horas TA ou 96 horas 2 - 8°C. Após diluição é de 24 horas TA. O medicamento decomposto torna-se rosa.

Tempo de infusão: ao longo de 30 - 60 minutos. A infusão rápida pode causar irritação venosa grave.

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

Reações Adversas:

> 10%

Gastrointestinais: náusea e vômito, podendo ser graves e limitadores da dose; a náusea e o vômito diminuem nos dias subsequentes quando a dacarbazina é administrada por 5 dias; diarreia.

Hematológicas: leucopenia, mielossupressão, trombocitopenia - limitadora da dose.

Locais: dor no local da infusão, podendo ser minimizada pela administração por um cateter central ou por uma infusão curta (p. ex., 1 - 2 horas, em oposição

à injeção do bôlus).

1 a 10%

Dermatológicas: alopecia, fotossensibilidade, *rash* cutâneo;

Gastrointestinais: anorexia, sabor metálico;

Miscelânea: síndrome similar à gripe (febre, mialgia, mal-estar).

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

aumento de enzimas hepáticas (passageiro), cefaleia, diarreia (após injeção de dose alta sob a forma de bôlus), eosinofilia, necrose hepática, oclusão venosa hepática, parestesia, reações anafiláticas.

Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de dacarbazina com natalizumabe e vacinas (BCG e vírus vivos). A dacarbazina pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da dacarbazina podem ser aumentados por inibidores da CYP1A2 (fortes e moderados), inibidores da CYP2E1 (fortes e moderados), inibidores da MAO e trastuzumabe. A dacarbazina pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da dacarbazina podem ser reduzidos por equinácia, indutores da CYP1A2 (fortes) e sorafenibe. Evitar o uso de etanol devido à irritação GI. Evitar uso de angélica chinesa e erva-de-são-joão (também podem causar fotossensibilização).

Ajuste da Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

A bula aprovada pela FDA não apresenta diretivas sobre o ajuste da dose.

As seguintes diretivas foram utilizadas por alguns médicos (Kintzel, 1995):

Clcr 46 - 60 mL/min: administrar 80% da dose.

Clcr 31 - 45 mL/min: administrar 75% da dose.

Clcr < 30 mL/min: administrar 70% da dose.

Pode causar hepatotoxicidade; monitorizar atentamente sinais de toxicidade.

Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial, função hepática

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

DACLIZUMABE

Categoria Terapêutica: agente imunossupressor.

Apresentação Comercial: Zenapax 25 mg/5 mL frasco injetável.

Indicações: parte de regime de imunossupressão (incluindo ciclosporina e corticosteroides) como profilaxia da rejeição aguda de órgão em pacientes submetidos a transplante renal.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/Pré-medicação: não consta.

Preparo/Administração:

Diluição: diluir em 50 mL de SF estéril. Não agitar. Inverter o frasco com cuidado para evitar formação de espuma.

Estabilidade: conservar os frascos entre 2 - 8°C. Não congelar. Proteger da luz. Após diluição é estável por 4 horas TA ou 24 horas 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: administrar IV central ou periférica durante 15 minutos.

Potencial vesicante/irritante: não é vesicante.

Reações Adversas:

Muitas das reações adversas a seguir são relacionadas mais ao tipo de população estudada, procedimento de transplante ou medicamentos concomitantes do que à própria terapia com daclizumabe. Diarreia, febre, dor pós-operatória, prurido, infecção do trato urinário/respiratório e vômito são mais comuns em crianças do que adultos.

≥ 5%

Cardiovasculares: dor torácica, edema, hiper/hipotensão, taquicardia, trombose;

SNC: tontura, fadiga, febre, cefaleia, insônia, dor, dor pós-traumática, tremor;

Dermatológicas: acne, celulite, cicatrização prejudicada;

Gastrointestinais: distensão abdominal, dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, dor epigástrica, náusea, pirose, vômito;

Geniturinárias: disúria;

Hematológicas: sangramento;

Neuromusculares e esqueléticas: dor dorsal, dor musculoesquelética;

Renais: oligúria, necrose tubular renal;

Respiratórias: tosse, dispneia, edema pulmonar;

Miscelânea: linfocele, infecção de feridas.

≥ 2% a < 5%

SNC: ansiedade, depressão, tremeadeira;

Dermatológicas: hirsutismo, prurido, rash;

Endócrinas e metabólicas: desidratação, diabetes mellitus, sobrecarga de fluidos;

Gastrointestinais: flatulência, gastrite, hemorróida;

Geniturinárias: retenção urinária, sangramento do trato urinário;

Locais: reação no local de aplicação;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, câimbras nas pernas, mialgia, fraqueza;

Oculares: visão turva;

Renais: hidronefrose, dano renal, insuficiência renal;

Respiratórias: atelectasia, congestão, hipóxia, faringite, efusão pleural, estertores, rinite;

Miscelânea: sudorese noturna, sensação espinhosa, diaforese.

< 1% eventos adversos relatados pós-comercialização

Reações severas de hipersensibilidade (raras) caracterizadas por anafilaxia, broncoespasmo, parada cardíaca, síndrome de liberação de citocinas, hipotensão, edema laríngea, edema pulmonar, prurido, urticária.

Interações Medicamentosas:

Evitar uso concomitante com natalizumabe e vacinas de micro-organismos vivos. A daclizumabe pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas de micro-organismos vivos. Trastuzumabe pode aumentar os níveis e efeitos do daclizumabe. Daclizumabe pode diminuir os níveis e efeitos de vacinas de micro-organismos inativados e vivos. Equinácea pode diminuir os níveis e efeitos do daclizumabe.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Não é necessário ajuste de dose.

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Não há dados disponíveis para pacientes com comprometimento severo.

Monitorização:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

Conduta Nutricional:

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

DACTINOMICINA

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, antibiótico.

Sinônimos: ACT, Act-D, Actinomicina, Actinomicina CI, Actinomicina D, DACT.

Apresentação Comercial: Cosmegen 0,5 mg/frasco-ampola injetável.

Indicações: tratamento de tumores de testículo; melanoma; coriocarcinoma; tumor de Wilms; neuroblastoma; retinoblastoma; rabdomyossarcoma; sarcomas uterinos; sarcoma de Ewing; sarcoma de Kaposi; sarcoma botriode e sarcoma de tecido mole.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: moderado (30 - 90%).

Pré-medicação:

No D1: ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV e dexametasona 12 mg, IV. No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

Potencial vesicante/irritante: vesicante.

Preparo/Administração:

Reconstituição: 1,1 mL de água estéril para injeção sem conservante (500 mcg/mL).

Diluição: em 50 mL de SG 5% ou SF.

Estabilidade: após diluição é de 24 horas TA.

Tempo de Infusão: sob a forma de bôlus IV lento ou infundir ao longo de 10 - 15 minutos. Evitar o extravasamento.

Nota: não administrar pelas vias IM ou subcutânea. Não utilizar diluente com conservante porque pode ocorrer precipitação. Não devem ser utilizados filtros

de membranas de éster celulose durante a preparação e administração.

Reações Adversas:

Frequência não definida.

Dermatológicas: acne, alopecia (reversível), aumento da pigmentação, descamação ou eritema da pele previamente irradiada, erupções cutâneas, queilite.

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia, retardo do crescimento.

Gastrointestinais: anorexia, diarreia, disfagia, dor abdominal, esofagite, estomatite, faringite, mucosite, náusea, proctite, ulceração GI, vômito.

Hematológicas: agranulocitose, anemia, anemia aplástica, leucopenia, mielossupressão (início: 7 dias, nadir: 14 - 21 dias, recuperação: 21 - 28 dias), 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 (após extravasamento).

Neuromusculares e esqueléticas: mialgia.

Renais: anormalidade da função renal.

Respiratórias: pneumonite.

SNC: fadiga, febre, letargia, mal-estar.

Miscelânea: infecção, reação anafilactoide.

Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de dactinomicina com natalizumabe e vacinas (BCG e vírus vivos). A dactinomicina pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da dactinomicina podem ser aumentados por trastuzumabe. A dactinomicina pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da dactinomicina podem ser reduzidos por equinácea.

Ajuste da Dose na Insuficiência Renal e Hepática:

Não há necessidade de ajuste.

Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial e contagem plaquetária, provas da função hepática e provas da função renal.

Conduta Nutricional:

Anorexia: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Mucosite ou Odinofagia: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/

ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

DASATINIBE

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, inibidor da tirosinaquinase.

Apresentação Comercial: Sprycel 20 mg e 50 mg/comprimido.

Indicações: tratamento de leucemia mielógena crônica (LMC) em fase crônica, acelerada ou blástica (mieloide ou linfoide), resistente ou intolerante à terapia prévia (inclusive ao imatinibe); tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) positiva para o cromossomo Filadélfia (Ph+), resistente ou intolerante à terapia prévia.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo a baixo.

Pré-medicação:

Se necessário:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n. Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Administrar 1 vez (manhã ou início da noite) ou 2 vezes/dia (manhã e início da noite). Pode ser tomado sem levar a alimentação em consideração. Não fragmentar, triturar ou mastigar os comprimidos.

Estabilidade: armazenar em TA.

Reações Adversas:

≥ 10%

Cardiovasculares: retenção hídrica, edema superficial;

Dermatológicas: rash cutâneo (inclui eritema, eritema multiforme, esfoliação cutânea, irritação cutânea, miliária, rash cutâneo eritematoso, rash cutâneo eritematoso lúpico sistêmico, rash cutâneo esfoliativo, rash cutâneo folicular, rash cutâneo maculopapular, rash cutâneo papular, rash cutâneo por calor, rash cutâneo pruriginoso, rash cutâneo pustular, rash cutâneo vesicular), urticária vesiculosa;

Endócrinas e metabólicas: hipofosfatemia, hipocalcemia;

Gastrointestinais: diarreia, náusea, vômito;
Hematológicas: neutropenia, trombocitopenia, anemia, hemorragia;
Neuromusculares e esqueléticas: dor musculoesquelética;
Respiratórias: derrame pleural;
SNC: cefaleia, fadiga, febre.

1 a < 10%

Cardiovasculares: anasarca, derrame pericárdico, ICC e disfunção cardíaca, incluindo disfunção diastólica, disfunção do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca, insuficiência ventricular, miocardiopatia, redução da fração de ejeção, arritmia, dor torácica, hipertensão arterial, palpitação, rubor;

Dermatológicas: acne, alopecia, dermatite, eczema, hiperidrose, prurido, ressecamento da pele, urticária;

Gastrointestinais: dor abdominal, sangramento GI, colite, constipação, disgeusia, dispepsia, distensão abdominal, distúrbios dos tecidos moles orais, enterocolite, gastrite, mucosite e estomatite, perda ou ganho de peso;

Hematológicas: contusão, febre neutropênica, pancitopenia;

Hepáticas: aumento de ALT, aumento de bilirrubina, aumento de AST;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, fraqueza, fraqueza muscular, mialgia, miosite, neuropatia, neuropatia periférica;

Oculares: distúrbio visual, xerofthalmia;

Renais: aumento de creatinina sérica.;

Respiratórias: edema pulmonar, hipertensão pulmonar, infecção e inflamação das vias aéreas superiores, infiltração pulmonar, pneumonia, pneumonite, tosse;

SNC: sangramento do SNC, calafrios, depressão, dor, insônia, sonolência, tontura;

Miscelânea: infecção (bacteriana, fúngica, viral), infecção por herpes vírus.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Agregação plaquetária anormal, amnésia, angina, aplasia pura de hemácias, arritmia ventricular, ascite, asma, ataque isquêmico passageiro, aumento da creatina fosfocinase, aumento de troponina, AVC, broncoespasmo, cardiomegalia, coagulopatia, colecistite, colestase, colite neutropênica, condições bolhosas, confusão mental, conjuntivite, crises convulsivas, dermatose neutrofilica febril aguda, disfagia, edema periorbitário, eritema nodoso, esofagite, fissura anal, fotossensibilidade, ginecomastia, hepatite, hipersensibilidade, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipotensão arterial, íleo paralítico, infarto do miocárdio, insuficiência renal, irregularidades menstruais, labilidade emocional, livedo reticular, miocardite, pancreatite, paniculite, pericardite, poliúria, prolongamento do intervalo QTc, rabdomiólise, redução da libido, rigidez musculoesquelética, sepse, síncope, síndrome coronariana aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, síndrome da lise tumoral, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível, síndrome mão-pé, taquicardia ventricular, tendonite, tremor, tromboflebite, úlcera cutânea, úlcera do trato GI superior, vertigem, zumbido.

Interações Medicamentosas:

O dasatinibe pode aumentar os níveis e efeitos de anticoagulantes, agentes antiplaquetários, agentes indutores de prolongamento do intervalo QTc, tetrabenazina, tioridazina e ziprasidona. Os níveis e efeitos do dasatinibe podem ser aumentados por alufosina, ciprofloxacino, inibidores da CYP3A4 (fortes e moderados), gadobutrol e nilotinibe. Os níveis e efeitos do dasatinibe podem ser reduzidos por antiácidos, indutores da CYP3A4 (fortes), antagonistas dos receptores H2 e inibidores da bomba de prótons. Evitar o uso de erva-de-são-joão devido ao aumento do metabolismo e redução da concentração plasmática

de dasatinibe.

Ajuste da dose para a administração concomitante de inibidores e indutores da CYP3A4:

As reduções da dose provavelmente são necessárias mediante a administração concomitante do dasatinibe com um inibidor forte da CYP3A4 (em primeiro lugar, no entanto, deve-se investigar uma medicação alternativa de inibidores da enzima CYP3A4). Caso a administração concomitante do dasatinibe com um inibidor enzimático potente seja obrigatória, considerar a redução da dose do dasatinibe para 20 mg 1 vez/dia, com monitorização meticulosa (a bula do Canadá recomenda uma redução da dose para 20 - 40 mg 1 vez/dia). Se a dose reduzida não for tolerada, é imprescindível a interrupção do inibidor forte da CYP3A4 ou a manutenção temporária da terapia com o dasatinibe até que o uso concomitante do inibidor seja interrompido. Quando um inibidor forte da CYP3A4 for interrompido, esperar um período de eliminação (~1 semana) antes de ajustar a dose do dasatinibe para cima.

Do mesmo modo, a administração concomitante com indutores da CYP3A4 pode exigir aumento nas doses do dasatinibe, com monitorização meticulosa (no entanto, é recomendável o uso de alternativas ao agente indutor enzimático em primeiro lugar).

Ajuste da Dose na Toxicidade:

Toxicidade hematológica:

LMC de fase crônica (dose inicial diária de 100 mg): para contagem absoluta de neutrófilos abaixo de $0,5 \times 10^9/L$ ou contagem de plaquetas abaixo de $50 \times 10^9/L$, suspender o tratamento até que a contagem absoluta de neutrófilos esteja $\geq 1 \times 10^9/L$ e a de plaquetas, $\geq 50 \times 10^9/L$; em seguida, retomar o tratamento na dose inicial original se ocorrer a recuperação em 7 dias ou menos. Se a contagem de plaquetas estiver abaixo de $25 \times 10^9/L$ ou na recorrência de contagem absoluta de neutrófilos abaixo de $0,5 \times 10^9/L$ por mais de 7 dias, suspender o tratamento até que a contagem absoluta de neutrófilos seja $\geq 1 \times 10^9/L$ e a de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$; subsequentemente, retomar o tratamento com 80 mg 1 vez/dia (2º episódio) ou interromper (3º episódio).

Bula do Canadá (dose inicial diária de 70 mg 2 vezes/dia): retomar o tratamento com 50 mg 2 vezes/dia (2º episódio) ou 40 mg 2 vezes/dia (se a dose foi previamente reduzida para 50 mg 2 vezes/dia)

LLA Ph+ e LMC de fase acelerada ou blástica (dose inicial diária de 70 mg 2 vezes/dia): para contagem absoluta de neutrófilos abaixo de $0,5 \times 10^9/L$ ou a de plaquetas abaixo de $10 \times 10^9/L$, se a citopenia não estiver relacionada à leucemia, suspender o tratamento até que a contagem absoluta de neutrófilos esteja $\geq 1 \times 10^9/L$ e a de plaquetas, $\geq 20 \times 10^9/L$; em seguida, retomar o tratamento com a dose inicial original. Em caso de recidiva da citopenia, suspender o tratamento até que a contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$ e a de plaquetas, $\geq 20 \times 10^9/L$; subsequentemente, retomar o tratamento com 50 mg (2º episódio) ou 40 mg (3º episódio), ambas 2 vezes/dia. Em casos de citopenias relacionadas à leucemia (confirmar com aspirado ou biópsia da medula óssea), considerar o aumento gradativo da dose para 100 mg 2 vezes/dia, com monitorização meticulosa.

Toxicidade não hematológica:

Suspender o tratamento até a melhora ou a resolução da toxicidade; se apropriado, retomar o tratamento com uma dose reduzida, com base na gravidade do evento.

Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial (semanalmente por 2 meses,

depois a cada 30 dias); biópsia da medula óssea; provas da função hepática; mensuração de eletrólitos (incluindo cálcio, fósforo e magnésio); monitorização quanto à presença de retenção hídrica; monitorização eletrocardiográfica se o paciente estiver sob risco de prolongamento do intervalo QTc; o raio-x torácico é recomendado para sintomas sugestivos de derrame pleural (p. ex., tosse, dispneia).

Conduta Nutricional:

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

DAUNORRUBICINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antraciclina.

Sinônimos: cloridrato de daunorrubicina, daunomicina.

Apresentação Comercial: Daunoblastina 20mg/frasco-ampola injetável.

Indicações: Leucemia aguda (linfocítica, mielocítica e eritrocitária). Carcinomas: tumores sólidos de crianças, tais como neuroblastoma, linfomas, linfoma-não-Hodgkin.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Dose cumulativa não deve exceder 550 mg/m² em adultos sem fatores de risco para cardiotoxicidade e não exceder 400 mg/m² em adultos recebendo irradiação torácica.

Potencial Emetogênico: moderado (30 - 90%).

Pré-medicação:

No D1: ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV e dexametasona 12 mg, IV. No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg,VO, no D1 e 80 mg,VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg,VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina,VO.

Preparo/Administração

Reconstituição: reconstituir o frasco com o diluente próprio ou com 10 mL de SF (2 mg/mL).

Estabilidade: o produto deve ser usado dentro de 24 horas após a primeira perfuração do batoque de borracha. Após reconstituição é estável por 24 horas TA ou 48 horas 4 - 10°C.

Tempo de Infusão: administrar rapidamente pelo tubo de borracha do equipo de infusão IV de SF ou SG 5% para evitar extravasamento. A duração da infusão pode variar de 2 - 3 minutos até 30 - 45 minutos.

Potencial vesicante/irritante: pode ser vesicante. Nunca administrar IM ou subcutâneo.

Nota: para evitar extravasamento, lavar com 5 - 10 mL SF antes e depois da administração da droga.

Reações Adversas:

>10%:

Cardíaca: cardiomiopatia (clinicamente manifestada por dispneia, cianose, edema gravitacional - periférico e cardíaco -, hepatomegalia, ascite, efusão pleural e insuficiência cardíaca congestiva, fibrose endomiocárdica, isquemia miocárdica (angina) e infarto do miocárdio, piriocardite/miocardite, taquiarritmias supraventricular, tais como taquicardia sinusal, contrações ventriculares prematuras, bloqueio cardíaco;

Dermatológicas: alopecia reversível;

Gastrointestinal: náuseas ou vômitos, estomatite;

Genitourinário: alteração da cor da urina (vermelha);

Hematológica: mielossupressão, leucopenia, trombocitopenia e anemia.

1 a 10%

Dermatológica: dermatite de contato, eritema, hipersensibilidade à pele irradiada, prurido, rash, hiperpigmentação da pele e unhas, urticária;

Endócrina e metabólica: hiperuricemia;

Gastrointestinal: dor abdominal, úlcera gastrointestinal, diarreia.

<1%

Reação anafilactoide, aumento de bilirrubina, hepatite, infertilidade; local (celulite, dor, tromboflebite no local da injeção); miocardite, pericardite, leucemia secundária, rash cutâneo, esterilidade, hipersensibilidade sistêmica (incluindo urticária, prurido, angioedema, disfagia, dispneia); aumento das transaminases.

Interações Medicamentosas:

Bevacizumabe pode aumentar o efeito cardiotoxico dos agentes antineoplásicos (antraciclina), monitorar terapia.

Derivados de taxanos podem aumentar a concentração sérica das antraciclinas.

Derivados dos taxanos podem aumentar a formação de metabólitos tóxicos das antraciclinas no tecido cardíaco; considerar modificação da terapia.

Trastuzumabe pode aumentar o efeito cardiotoxico das antraciclinas e, por isso, deve-se considerar modificação da terapia.

Monitorização:

Evitar uso de etanol devido à irritação gástrica.

Ajuste de dose em insuficiência renal.

Se creatinina sérica estiver maior que 3 mg/dL, a dose de daunorrubicina deve ser reduzida pela metade. Clinicamente, são adotados alguns protocolos onde crianças com CLcr < 30 mL/minuto ou em hemodiálise/diálise peritoneal

devem ter a metade da dose administrada. Em adultos, o ajuste de dose não é necessário (Aronoff, 2007).

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

São recomendadas reduções de dose em pacientes com os seguintes valores bioquímicos:

Bilirrubina sérica 1,2 a 3 mg/dL: administrar 50% da dose.

Bilirrubina sérica >3 mg/dL: administrar 75% da dose.

Os seguintes guidelines podem ser usados (Floyd, 2006):

Bilirrubina sérica 1,2 a 3 mg/dL: administrar 75% da dose.

Bilirrubina sérica 3 a 5 mg/dL: administrar 50% da dose.

Bilirrubina sérica >5 mg/dL: não deve ser administrada.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Estomatite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

DAUNORRUBICINA LIPOSSOMAL

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, antraciclina.

Apresentação Comercial: Daunoxome 50 mg/25 mL frasco-ampola injetável.

Indicações: terapia citotóxica de primeira linha para o sarcoma de Kaposi avançado associado ao HIV.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: moderado (30 - 90%).

Pré-medicação:

No D1: ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV e dexametasona 12 mg, IV. No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

Preparo/Administração:

Diluição: 1:1 com SG 5% antes da administração.

Estabilidade: após a diluição é de 6 horas 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: ao longo de 1 hora. Não misturar com outros medicamentos.

Evitar extravasamento.

Proteger da luz e não congelar. Não utilizar um filtro *in-line* para infusão IV.

Incompatível com bicarbonato de sódio e SF.

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

Reações Adversas:

> 10%

Dermatológicas: alopecia (reversível);

Gastrointestinais: náusea ou vômito leve ocorre em 50% dos pacientes nas primeiras 24 horas; pode ocorrer esofagite ou estomatite 3 - 7 dias após a administração, mas não tão grave quanto a causada pela doxorubicina;

Evolução da náusea/vômito: início: 1 - 3 horas; duração: 4 - 24 horas;

Genitourinárias: alteração da cor da urina (vermelha);

Miscelânea: reações alérgicas.

1 a 10%

Cardiovasculares: ICC dose máxima durante a vida; consultar advertências;

Dermatológicas: escurecimento ou hiperemia da pele;

Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia;

Gastrointestinais: ulceração gastrointestinal, diarreia;

Hematológicas: mielossupressoras: toxicidade limitadora da dose; ocorre em todos os pacientes; a leucopenia é mais importante que a trombocitopenia;

Leucócitos: grave;

Plaquetas: grave;

Locais: inflamação no local da injeção.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Aumento dos níveis séricos de bilirrubina, fosfatase alcalina e AST; miocardite; pericardite.

Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de daunorrubicina lipossomal com natalizumabe e vacinas (BCG e vírus vivos). A daunorrubicina lipossomal pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas de vírus vivos. Os níveis e efeitos da daunorrubicina lipossomal podem ser aumentados por bevacizumabe, derivados do T eixo, inibidores da glicoproteína P e trastuzumabe. A daunorrubicina lipossomal pode reduzir os níveis e efeitos de glicosídeos cardíacos e vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da daunorrubicina lipossomal podem ser reduzidos por equinácia, glicosídeos cardíacos e indutores da glicoproteína P.

Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

Administrar 50% da dose usual caso creatinina sérica > 3 mg/dL.

Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

Administrar 75% da dose usual quando bilirrubinas 1,2 - 3 mg/dL. Administrar 50% da dose usual quando bilirrubinas > 3 mg/dL.

Monitorização:

Observar o paciente atentamente e monitorizar exames laboratoriais durante um longo período. Avaliar as funções cardíaca, renal e hepática. Repetir o hemograma antes de cada dose e suspender o medicamento se a contagem absoluta de granulócitos for < 750 células/mm³. Monitorizar o nível sérico de ácido úrico.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Estomatite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

DECITABINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antimetabólito e imunomodulador.

Sinônimos: 5-Aza-2'-Deoxycytidine, 5-AzaC.

Apresentação Comercial: Dacogen 50 mg/frasco-ampola injetável.

Indicações: tratamento das síndromes mielodisplásicas.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo (<10%).

Pré-medicação:

Pode ser incorporado ao esquema de Baixo Potencial, se necessário:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir o frasco com 10 mL de água estéril para injeção para obter uma concentração 5 mg/mL.

Diluição: imediatamente após a reconstituição, a solução deve ser diluída com 50 - 250 mL SF, SG 5% ou ringer lactato até uma concentração final de 0,1 - 1 mg/mL.

Estabilidade: quando não usada dentro de 15 minutos após a reconstituição, a solução deve ser preparada usando fluidos de infusão frios (2 - 8°C) e armazenada por 7 horas, 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: infundir entre 1 - 6 horas.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

>10%

Cardiovasculares: edema;

Dermatológicas: celulite, equimoses, prurido, petéquias, rash;

Endócrinas e metabólicas: hiperglicemia, hipercalcemia, hypoalbuminemia, hipomagnesemia, hiponatremia, nível anormal de bicarbonato de sódio;

Gastrointestinais: dor abdominal, constipação, diminuição do apetite, diarreia, indigestão, estomatite, vômitos;

Efeitos hematológicos: anemia, neutropenia febril, trombocitopenia.

1 a 10%

Cardiovasculares: insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, hipertensão, taquicardia;

Dermatológicas: pele seca, eritema no local da punção, inchaço facial, sudorese noturna, lesões de pele, urticária, alopecia;

Endócrinas e metabólicas: diminuição de albumina, desidratação, hiperglicemia hipomagnesemia, diminuição de peso;

Gastrointestinais: dor abdominal, sangramento da gengiva, disfagia, hemorróidas;

Efeitos hematológicos: bacteremia, hematoma.

< 1%

Cardíacas: fibrilação atrial, desconforto cardiorrespiratório.

Interações Medicamentosas:

Pode interagir com citarabina. A aplicação de vacinas bacterianas atenuadas deve ocorrer após 2 semanas ou mais.

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Não administrar se bilirrubina total estiver aumentada (2 vezes acima do normal).

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Não administrar se clearance de creatinina > 2 mg/mL.

Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial e plaquetária para cada ciclo, aumentar a frequência se preciso; prova de função hepática e creatinina sérica.

Conduta Nutricional:

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

Anorexia: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Estomatite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus

(consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

DENILEUCINA DIFTITOX

Categoria Terapêutica: antineoplásico.

Apresentação Comercial: Ontak 300 mcg/2 mL frasco.

Indicações: tratamento de persistente ou recorrente linfoma de células T cutâneo, cujas células malignas expressam CD25 do receptor IL-2.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo (<10%).

Pré-medicação:

Pode ser incorporado ao esquema de Baixo Potencial, se necessário:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Deixar os frascos em TA antes de preparar a dose. Não aquecer os frascos. Ao descongelar os frascos, não deixar por não mais de 24 h no refrigerador (2 - 8°C) ou 1 - 2 horas na TA.

Diluição: diluir em SF a uma concentração ≥ 15 mcg/mL. Adicionar primeiro a droga a uma bolsa estéril vazia e então adicionar SF. A adição deve ser lenta em movimentos de rotação, evitando agitação vigorosa. Não preparar com recipientes ou seringas de vidro.

Tempo de Infusão: somente IV. Infundir entre 30 - 60 minutos. Não deve ser administrado em infusão rápida bôlus. Descontinuar ou reduzir a taxa de infusão devido a reações; descontinuar quando ocorrer reação infusional severa. Não administrar através de filtro *in-line*.

Estabilidade: estocar os frascos no congelador em temperatura menor ou igual a -10°C e não recongelar após descongelamento. Soluções ≥ 15 mcg/mL em SF devem ser usadas até 6 horas.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

>10%

Cardiovasculares: edema periférico, vasodilatação, hipotensão, taquicardia, trombose;

Sistema Nervoso Central: febre, fadiga, dor de cabeça;

Dermatológicas: *rash*, prurido;
Endócrinas e metabólicas: hipoalbuminemia;
Gastrointestinal: náusea, vômitos, diarreia, anorexia;
Respiratória: tosse, infecção respiratória, dispneia.

1 - 10%

Cardiovasculares: arritmia, hipertensão;
Hematológica: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia;
Local: reação no local da punção;
Ocular: perda da acuidade visual;
Renal: aumento da creatinina sérica, proteinúria, hematúria.

Eventos adversos de pós-comercialização:

Insuficiência renal aguda, hiper/hipotireoidismo, úlcera oral, pancreatite, tireoidite, tirotoxicose, necrose tóxica epidermal.

Interações Medicamentosas:

O uso concomitante de denileucina diftitox com natalizumabe e vacinas de micro-organismos vivos deve ser evitado devido ao risco de potencialização dos efeitos e níveis destes. A denileucina diftitox pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida. Os níveis e efeitos da denileucina diftitox podem ser aumentados por trastuzumabe. A denileucina diftitox pode diminuir os níveis e efeitos de vacinas de micro-organismos vivos e inativados. Os níveis e efeitos da denileucina diftitox podem ser decrescidos com o uso de equinacea.

Ajuste de Dose por Toxicidade:

Caso o paciente apresente albumina sérica < 3 g/dL, aguardar para iniciar o tratamento. No caso de reação infusional severa, o tratamento deve ser descontinuado permanentemente.

Monitorização:

Expressão do CD25 (nas células malignas); nível de albumina sérica (antes de cada tratamento), hemograma, testes de função renal e hepática (antes de iniciar a terapia e semanalmente durante a terapia). Durante a infusão, o paciente deve ser monitorizado quanto a sintomas de reação infusional. Depois da infusão (por até duas semanas), o paciente deve ser monitorado quanto ao peso, pressão arterial e albumina sérica.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Anorexia: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Categoria Terapêutica: anticorpo monoclonal.

Apresentação Comercial: Xgeva® 120mg/1,7 mL (70 mg/mL) frasco injetável; Prolia® 60 mg/mL frasco injetável.

Indicações: profilaxia de eventos esqueléticos em pacientes com metástase óssea proveniente de tumores sólidos. Limitação para profilaxia de eventos esqueléticos em pacientes com mieloma múltiplo. Tratamento de osteoporose em mulheres pós-menopausa. Profilaxia de perda óssea andrógeno-induzida em câncer de próstata não-metastático (não consta na bula). Profilaxia de perda óssea induzida por inibidor da aromatase em câncer de mama (não consta na bula).

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: excreção no leite materno desconhecido/não recomendado.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo (< 10%).

Pré-medicação:

Administrar cálcio e vitamina D se necessário como profilaxia de hipocalcemia.

Preparo/Administração:

Frasco de uso único. Antes da administração, retirar frasco da condição refrigerada para TA por aproximadamente 15 a 30 minutos. Evitar agitação vigorosa.

Solução pode conter traços de partículas protéicas translúcidas a brancas; não usar caso solução esteja turva ou descolorida (referência: solução límpida de pouca cor ou amarelo pálido), ou contendo partículas excessivas ou de propriedade estranha.

Estabilidade: frascos intactos devem ser armazenados sob refrigeração (2 - 8°C) até a data de validade impressa. Não congelar. Frascos intactos em TA são estáveis por até 14 dias. Proteger da luz e calor diretos.

Tempo de infusão: SC no abdômen ou parte superior do braço ou coxa.

Potencial vesicante/irritante: não é vesicante.

Reações Adversas:

>10%

Sistema Nervoso Central: cefaleia, fadiga;

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia, hipofosfatemia;

Gastrointestinais: náusea, diarreia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, astenia;

Respiratórias: dispneia e tosse;

Dermatológicas: dermatite, eczema, *rash* cutâneo.

1% a 10%

Cardiovasculares: edema periférico, angina;

Endócrinas e metabólicas: hipercolesterolemia;

Gastrointestinais: flatulência;

Neuromusculares e esqueléticas: ciática, dor óssea, mialgia, osteonecrose de mandíbula;

Respiratórias: infecção do trato respiratório superior;

Miscelânea: novas malignidades, infecções (não fatais, sérias).

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Formação de anticorpo, artralgia, dor nas costas, catarata, constipação, cistite,

endocardite, doença do refluxo gastroesofágico, hipertensão, gripe, pancreatite.

Interações Medicamentosas:

Denosumabe pode aumentar o efeito tóxico/adverso de imunossupressores. Especificamente, o risco para infecções sérias pode ser aumentado.

Evitar consumo de etanol devido ao risco de osteoporose.

Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:

Nenhum ajuste de dose necessário. Os estudos envolvendo pacientes com severo comprometimento renal ($\text{Clcr} \leq 30 \text{ mL/minuto}$ ou submetidos à diálise) ainda não foram avaliados; no entanto, esses pacientes estão sob risco muito maior de hipocalcemia por denosumabe.

Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:

Nenhuma recomendação pelo fabricante.

Monitorização:

Cálcio, fósforo e magnésio séricos. Sinais e sintomas de hipocalcemia, especialmente em pacientes predispostos à hipocalcemia: comprometimento renal severo, síndromes de má absorção e hipoparatiroidismo. Infecção ou reações dermatológicas, exames de rotina anteriores ao tratamento e exame dentário em caso de fatores de risco para osteonecrose mandibular.

Para o caso de osteoporose, mensurar densidade mineral óssea do quadril ou espinha antes do início da terapia e ao menos a cada 2 anos; mensurações de peso e altura, avaliação da dor dorsal crônica, cálcio sérico e vitamina D; considerar monitorização de marcadores bioquímicos de reposição óssea.

Conduta Nutricional

Hipocalcemia: consumir dieta rica em cálcio. As fontes de cálcio são os leites e seus derivados (ex.: queijos, iogurte, requeijão). Outros alimentos ricos em cálcio são as verduras verdes escuras, sardinha, feijão branco e as sementes de gergelim e de abóbora.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Flatulência: evitar o consumo de alimentos fermentativos como: feijão, lentilha, grão de bico e ervilha, couve-flor, couve-de-bruxelas, brócolis, repolho, batata-doce, ovo cozido, açúcar e doces concentrados em excesso, bebidas gaseificadas e leite (derivados) em excesso.

DEXAMETASONA

Categoria Terapêutica: agente anti-inflamatório, agente anti-inflamatório oftálmico, antiemético, corticosteroide oftálmico, corticosteroide sistêmico.

Apresentação Comercial: Decadron 10 mg/2,5 mL, 4 mg/2,5 mL e 2 mg/mL ampola injetável.

Indicações:

Sistêmico: principalmente como anti-inflamatório ou agente imunossupressor no tratamento de várias doenças, inclusive as de origem alérgica, dermatológica,

endócrina, hematológica, inflamatória, neoplásica, sistema nervoso, renal, respiratória, reumática e autoimune. Pode ser usado no controle do edema cerebral, inchaço crônico, como agente para diagnóstico, para diagnóstico da síndrome de *Cushing* e antiemético.

Oftálmico: controle de condições inflamatórias responsivas ao esteroide como conjuntivite alérgica, irite ou ciclite; tratamento sintomático de injúria corneal por agentes químicos, radiação, queimaduras ou penetração de corpos estranhos.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida. Realizar com cautela.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Preparo/Administração:

Diluição: diluir em 50 - 100 mL de SF ou SG 5%.

Estabilidade: a solução injetável deve ser armazenada em TA. Após diluição é de 24 horas TA ou 2 dias, 2 - 8°C. Proteger da luz. Não congelar.

Potencial vesicante/irritante: não é vesicante.

Reações Adversas:

Frequência não definida.

Cardiovasculares: arritmia, bradicardia, parada cardíaca, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca crônica, colapso circulatório, edema, hipertensão, ruptura miocárdica (pós-IM), síncope, tromboembolismo, vasculite;

SNC: depressão, instabilidade emocional, euforia, cafaieira, pressão intracranial aumentada, insônia, mal-estar, mudanças de humor, neurite, mudanças de personalidade, pseudotumor cerebral (geralmente seguido de descontinuação), distúrbios físicos, apreensão, vertigo;

Dermatológicas: acne, dermatite alérgica, alopecia, angioedema, contusão, pele seca, eritema, pele frágil, hirsutismo, hiper/hipopigmentação, hipertricose, prurido perianal (seguida de injeção IV), petéquias, *rash*, atrofia da pele, integridade da pele prejudicada, estria, urticária, cicatrização prejudicada;

Endócrinas e metabólicas: supressão adrenal, tolerância a carboidratos diminuída, síndrome de *Cushing*, diabetes *mellitus*, intolerância à glicose diminuída, supressão de crescimento (crianças), hiperglicemia, hipocalcemia, alcalose, irregularidades menstruais, balanço negativo de nitrogênio, supressão da via pituitária-adrenal, catabolismo de proteína, retenção de sódio;

Gastrointestinais: distensão abdominal, apetite aumentado, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal, náusea, pancreatite, úlcera péptica, esofagite ulcerativa, ganho de peso;

Geniturinárias: espermatogênese alterada;

Hepáticas: hepatomegalia, transaminases aumentadas;

Locais: tromboflebite, dilatação pós-injeção (uso intra-articular);

Neuromusculares e esqueléticas: artropatia, necrose asséptica (cabeça do fêmur e humeral), fraturas, perda de massa muscular, miopatia (particularmente em conjunção com doença neuromuscular ou agentes bloqueadores neuromusculares), neuropatia, osteoporose, parastesia, ruptura de tendão, fraturas vertebrais por compressão, fraqueza;

Oculares: catarata, exoftalmia, glaucoma, pressão intraocular aumentada;

Renais: glicosúria;

Respiratórias: edema pulmonar;

Miscelânea: deposição de gordura anormal, reação anaflatoide, anafilaxia, necrose avascular, diaforese, soluços, hipersensibilidade, cicatrização prejudicada, infecções, sarcoma de Kaposi, face de lua, malignidade secundária.

Interações Medicamentosas:

Evitar uso de dexametasona concomitante com dronedarona, everolimo, natalizumabe, nilotinibe, nisoldipina, ranolazina, tolvaptana e vacinas de micro-organismos vivos.

A dexametasona pode aumentar os níveis e efeitos de inibidores da acetilcolinesterase, anfotericina B, ciclosporina, leflunomida, lenalidomida, diuréticos de alça, natalizumabe, AINES (inibidores da COX-2, não-seletivos), talidomida, diuréticos tiazídicos, vacinas de micro-organismos vivos e varfarina.

Os níveis e efeitos da dexametasona podem ser aumentados por agentes antifúngicos (derivados azoles, sistêmicos), aprepitanto, asparaginase, bloqueadores do canal de cálcio, ciclosporina, inibidores fortes e moderados da CYP3A4, dasatinibe, derivados do estrogênio, fluconazol, fosaprepitanto, antibióticos macrólidos, agentes bloqueadores da JNM (não despolarizantes), inibidores da glicoproteína P, antibióticos quinolônicos, salicilatos e trastuzumabe.

A dexametasona pode diminuir os níveis e efeitos de agentes antidiabéticos, calcitriol, caspofungina, corticorelina, substratos da CYP3A4, dabigatrana, etexilato, dronedarona, everolimo, isoniazida, maraviroque, nilotinibe, nisoldipina, substratos da glicoproteína P, ranolazina, salicilatos, sorafenibe, tadalafil, tolvaptana e vacinas de micro-organismos inativos e vivos.

Os níveis e efeitos da dexametasona podem ser diminuídos por aminoglutatimida, antiácidos, barbituratos, sequestradores ácidos da bile, indutores fortes da CYP3A4, deferasirox, equinácea, mitotano, indutor da glicoproteína P, primidona e derivados da rifamicina.

Evitar consumo de etanol devido à irritação GI.

A dexametasona interfere com a absorção de cálcio. Consumo de cafeína com moderação.

Evitar consumo de unha-de-gato e equinácea devido à propriedade imunestimulante destas ervas.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

Monitorização:

Hemoglobina, perda oculta de sangue, potássio sérico, glicemia; pressão intraocular (com uso de mais de 6 semanas).

Conduta Nutricional:

Ganho de peso: realizar refeições equilibradas e saudáveis em ambiente tranquilo, sem pressa, mastigando bem os alimentos. Evitar frituras, alimentos ricos em gorduras, ricos em açúcar e sal. Preferir alimentos cozidos, assados e grelhados. Consumir hortaliças e frutas diariamente e não esquecer que as dietas deverão ser individualizadas.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

DEXRAZOXANO

Categoria Terapêutica: agente cardioprotetor para uso simultâneo com a doxorrubicina.

Apresentação Comercial: Cardioxane injetável 500 mg/frasco-ampola.

Indicações: agente cardioprotetor para uso simultâneo com a doxorrubicina.

Dexrazoxano é indicado para a redução da incidência e gravidade das cardiomiopatias associadas com a administração da doxorubicina em pacientes sob tratamento quimioterápico. Dexrazoxano não está indicado para prevenir outros efeitos adversos da doxorubicina além das cardiomiopatias, nem a cardiotoxicidade produzida por outros agentes oncológicos.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo (<10%).

Pré-medicação:

Pode ser incorporado ao esquema de Baixo Potencial, se necessário:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir o conteúdo de cada frasco-ampola de dexrazoxano liofilizado com 25 mL de água estéril para injetáveis. O conteúdo se dissolverá em poucos minutos sob agitação suave. A solução resultante tem um pH de, aproximadamente, 1,6. Nos casos de infusão venosa, para se evitar o risco de tromboflebite no local da aplicação, deve-se diluir previamente o produto.

Diluição: o conteúdo do frasco-ampola deve ser misturado e diluído até um volume de 400 - 500 mL com solução de ringier lactato.

Tempo de infusão: administrar via IV rápida durante 15 minutos, aproximadamente meia hora antes da administração da doxorubicina.

Estabilidade: dexrazoxano não contém conservantes e deve ser administrado imediatamente ou, no máximo, quatro horas após a reconstituição. Após reconstituição é estável em 2 - 8°C, protegido da luz. A solução não utilizada neste período deve ser descartada.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

As reações adversas descritas abaixo foram observadas em estudos clínicos comparando o uso de dexrazoxano como cardiomioprotetor no esquema FAC (fluoruracila, doxorubicina e ciclofosfamida) e o esquema FAC isolado.

A maioria das reações adversas podem ser atribuídas à quimioterapia, exceto pelo aumento da mielossupressão, dor no local da injeção e flebite.

SNC: fadiga, mal-estar, febre;

Dermatológicas: alopecia, eritema;

Endócrinas e metabólicas: cálcio sérico diminuído, triglicérides séricos aumentados;

Gastrointestinais: amilase sérica aumentada;

Hematológicas: anemia, granulocitopenia, hemorragia, leucopenia, mielossupressão, neutropenia, trombocitopenia;

Hepáticas: transaminases aumentadas, bilirrubina aumentada;

Locais: dor no local da injeção, flebite, extravasamento;

Neuromusculares e esqueléticas: neurotoxicidade;

Miscelânea: infecção, sepse.

Eventos adversos relatados pós-comercialização: dor abdominal, fosfatase alcalina aumentada, anorexia, cálcio aumentado, constipação, tosse, creatinina

aumentada, depressão, diarreia, tontura, dispneia, cefaleia, insônia, LDH aumentado, náusea, edema periférico, pneumonia, estomatite, vômito.

Ajuste de Dose na Insuficiência Renal:

Em pacientes com moderada ou severa insuficiência renal (Clcr < 40 mL/min), a dose de dexrazoxane deve ser reduzida pela metade, tanto na prevenção de cardiomiopatias (usando a razão de 5:1 para dexrazoxano: doxorubicina - 250 mg/m² de dexrazoxano para 50 mg/m² de doxorubicina) quanto para o extravasamento induzido por antraciclina.

Ajuste de Dose na Insuficiência Hepática:

No caso de prevenção de cardiomiopatias, levando em consideração a redução da dose de doxorubicina na hiperbilirrubinemia, a redução proporcional de dexrazoxano é recomendada (mantendo a razão de 10:1 de dexrazoxano: doxorubicina).

Para o caso de extravasamento por antraciclina, o uso de dexrazoxano não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática.

Monitorização:

Hemograma deve ser feito com frequência, testes de função hepática, creatinina sérica, função cardíaca (repetir monitoramento com 400 mg/m², 500 mg/m² e toda vez após 50 mg/m² de doxorubicina), monitorizar o sítio de extravasamento.

Conduta Nutricional:

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

DIFENIDRAMINA

Categoria Terapêutica: analgésico, anti-histamínico, antiprurido, antivertigo.

Sinônimos: cloridrato de difenidramina, benzidramina.

Apresentação Comercial: Difenidrin 50 mg/mL ampola injetável.

Indicações: usado para melhorar as reações alérgicas ao sangue ou plasma na anafilaxia como adjunto da epinefrina. É usado como profilática do surgimento de reações anafilactoides ou alérgicas durante cirurgia em pacientes alérgicos. Tem sido usado na forma de solução injetável para o controle de sintomas agudos e para outras condições alérgicas não complicadas quando a terapia oral está impossibilitada ou é contraindicada. Também no tratamento de vertigem, náusea ou vômito da cinetose.

Fator de Risco na Gravidez: B.

Lactação: presente no leite materno/contraindicado.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Preparo/Administração:

Diluição: diluir em SG 5% ou SF, se necessário. Clinicamente, é diluído em 50 mL de SF ou SG 5%.

Tempo de infusão: administrar IV ou IM somente. Quando diluído infundir durante 20 - 30 minutos. Em adultos não exceder a taxa de 25 mg/minuto. Em crianças infundir entre 2 - 5 minutos ou não exceder a taxa de 25 mg/minuto. Estabilidade: armazenar a solução injetável em TA, protegido da luz e congelamento. Após diluição é estável por 24 horas TA.

Vesicante: pode ser irritante.

Reações Adversas:

Frequência não definida.

Cardiovasculares: hipotensão, cefaleia, palpitação, taquicardia, extrassístoles, vasoconstrição;

Dermatológicas: urticária, erupção cutânea pela droga, hiperemia, necrose;

Gastrointestinais: incômodo epigástrico, anorexia, náusea, vômito, diarreia, constipação;

Hematológicas: anemia hemolítica, trombocitopenia, agranulocitose;

Geniturinárias: frequência urinária, dificuldade em urinar, retenção urinária, menstruação prematura;

Respiratórias: escassez das secreções brônquicas, compressão do tórax ou garganta e chiado, congestão nasal, secura da boca, nariz e garganta;

Endócrinas e metabólicas: porfíria aguda intermitente;

Musculoesqueléticas: fratura óssea, miastenia *gravis*;

SNC: sedação, sonolência, tontura, coordenação comprometida, fadiga, confusão, agitação, excitação, nervosismo, tremor, irritabilidade, insônia, euforia, parestesia, diplopia, vertigo, zumbido, labirintite aguda, neurite, convulsões;

Oculares: visão turva;

Locais: sensibilidade;

Miscelânea: fotossensibilidade, perspiração excessiva, arrepios.

Eventos adversos por casos relatados: gangrena secundária à vasoconstrição (fenômeno de Raynaud), dermatite.

Interações Medicamentosas:

A difenidramina tem efeitos aditivos quando combinado ao consumo de álcool e outros depressores do SNC (hipnóticos, sedativos, tranquilizantes, etc). Inibidores da MAO prolongam e intensificam os efeitos anticolinérgicos (secura) dos anti-histamínicos.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

Alguns protocolos são adotados aumentando o intervalo de dose para cada 6 horas em pacientes com leve comprometimento renal (GFR > 50 mL/min), para cada 6 - 12 horas em pacientes com moderado comprometimento renal (GFR 10 - 50 mL/min) e para cada 12 - 18 horas em pacientes com severo comprometimento renal (GFR < 10 mL/min).

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

A difenidramina é contraindicada na insuficiência hepática. A difenidramina em dose IV única para sedação é segura e efetiva em pacientes com cirrose.

Monitorização:

Níveis séricos de difenidramina 1,1 - 1,6 mg/L têm sido associados com fatalidades em infantes de 6 a 12 semanas de idade. Monitorizar depressão severa do SNC, sonolência e sintomas dos efeitos anticolinérgicos (secura da boca, taquicardia).

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Anorexia, alteração do paladar ou perda de peso: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente nos intervalos das refeições para auxiliar no funcionamento intestinal.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

DOCETAXEL

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, antimicrotubular, derivado de fonte natural (plantas).

Apresentação Comercial: Taxotere 20 mg/0,5 mL e 80 mg/2 mL frasco-ampola injetável.

Indicações: tratamento do câncer de mama; câncer pulmonar de células não-pequenas localmente avançado ou metastático; tratamento do câncer de próstata (refratário a hormônios, metastático); adenocarcinoma gástrico avançado; câncer de células escamosas de cabeça e pescoço.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não-recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: baixo (10 - 30%).

Pré-medicação:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Quando refrigerados, os frascos devem ser deixados em temperatura ambiente por aproximadamente 5 minutos antes do uso.

Diluição: com diluente próprio (etanol-água a 13% p/p) até a concentração final de 10 mg/mL. Diluir novamente em 250 - 1000 mL de SF ou SG 5% para concentração final de 0,3 - 0,9 mg/mL (embora o fabricante recomende uma concentração final de 0,3 - 0,74 mg/mL), utilizando recipientes livres de dietilexilftalato (p. ex., vidro, polipropileno, poliolefina).

Tempo de Infusão: ao longo de 1 hora através de um equipo não absorvente

(não dietilexilftalato); não há necessidade de filtro *in-line*.

Estabilidade: após diluição no frasco é de 8 horas TA ou 2 - 8° C. Após diluição em SG 5% ou SF é de 4 semanas TA em recipientes de poliolefina; no entanto, o fabricante recomenda o uso em até 4 horas.

Frascos intactos devem ser armazenados em temperatura entre 2 e 25°C e protegidos contra a luz. O congelamento não afeta adversamente o produto.

Potencial vesicante/irritante: não. Pode ser irritante.

Reações Adversas:

Porcentagens relatadas para a monoterapia com docetaxel; a frequência pode variar conforme o diagnóstico, a dose, a função hepática, o tratamento anterior e a pré-medicação. Geralmente, a incidência de efeitos adversos foi maior em pacientes com provas de função hepática elevadas.

> 10%

Cardiovasculares: retenção hídrica (dose-dependente);

Dermatológicas: alopecia, eventos cutâneos, distúrbios ungueais;

Gastrointestinais: estomatite, diarreia, náusea, vômito;

Hematológicas: neutropenia (dose-dependente), leucopenia, (dose-dependente), trombocitopenia (dose-dependente), neutropenia febril (dose-dependente);

Hepáticas: aumento de transaminases;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, mialgia;

Respiratórias: eventos pulmonares;

SNC: eventos neurosensoriais, incluindo neuropatia, febre, eventos neuromotores;

Miscelânea: infecção (dose-dependente), hipersensibilidade (com pré-medicação).

1 a 10%

Cardiovasculares: redução da fração de ejeção ventricular esquerda hipotensão arterial;

Dermatológicas: *rash* cutâneo ou eritema;

Gastrointestinais: alteração do paladar;

Hepáticas: aumento de bilirrubinas, aumento da fosfatase alcalina;

Locais: reações no local da infusão (incluindo hiperpigmentação, inflamação, hiperemia, ressecamento, flebite, extravasamento, edema venal);

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia;

Oculares: epífora associada à estenose canalicular.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Angina, angina instável, anormalidades eletrocardiográficas, ascite, choque anafilático, broncoespasmo, coagulação intravascular disseminada (CIVD), colite, colite isquêmica, conjuntivite, constipação, constrição torácica, crises convulsivas, derrame pleural, desidratação, dispneia, disritmia, distúrbios visuais (passageiros), dor, dor abdominal, dor torácica, edema pulmonar, embolia pulmonar, enterocolite neutropênica, episódios hemorrágicos, eritema multiforme, esofagite, febre medicamentosa, fibrilação atrial, fibrose pulmonar, flutter atrial, hemorragia GI, hepatite, hipersensibilidade à pele irradiada, hipertensão arterial, íleo paralítico, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, insuficiência múltipla de órgãos, insuficiência renal, leucemia mieloide aguda, lúpus eritematoso cutâneo, necrólise epidérmica tóxica, obstrução do canal lacrimal, obstrução GI, ototoxicidade, perda auditiva, perda de consciência (passageira), perfuração GI, pneumonia decorrente da radiação, pneumonia intersticial, prurido, sepse, síncope, síndrome da angústia respiratória aguda, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome mão-pé, síndrome mielodisplásica, tamponamento cardíaco,

taquicardia, taquicardia sinusal, tromboflebite, trombose venosa profunda, úlcera duodenal.

Interações Medicamentosas:

Evitar uso concomitante de docetaxel com natalizumabe e vacinas (vírus vivos). O docetaxel pode aumentar os níveis e efeitos de agentes antineoplásicos antracíclicos, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos de docetaxel podem ser aumentados por agentes antifúngicos, como derivados azólicos e sistêmicos, dasatinibe, derivados da platina, inibidores fortes e moderados da CYP3A4, inibidores da glicoproteína P e trastuzumabe. O docetaxel pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas de vírus inativados. Os níveis e efeitos de docetaxel podem ser reduzidos por deferasirox, equinácea e fitoterápicos indutores da CYP3A4, fármacos indutores fortes da CYP3A4 e indutores da glicoproteína P. Evitar uso de etanol devido à irritação GI. Evitar uso de erva-de-são-joão devido à diminuição dos níveis de docetaxel.

Ajuste da Dose na Toxicidade:

Nota: a toxicidade inclui neutropenia febril, neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$ por mais de 1 semana, reações cutâneas graves ou cumulativas; no câncer pulmonar de células não-pequenas, também pode incluir outras toxicidades não-hematológicas de grau 3 ou 4.

Câncer de mama: pacientes com dose inicial de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$; reduzi-la para $75 \text{ mg}/\text{m}^2$. Quando o paciente continua a apresentar reações adversas, a dose deve ser reduzida para $55 \text{ mg}/\text{m}^2$ ou a terapia deve ser suspensa.

Câncer de mama, tratamento adjuvante:

O esquema TAC deve ser administrado quando a contagem de neutrófilos for $\geq 1.500 \text{ células}/\text{mm}^3$. Pacientes que apresentam neutropenia devem receber G-CSF em todos os ciclos subsequentes. Pacientes que continuam a apresentar neutropenia febril ou que apresentam reações cutâneas graves ou cumulativas, ou efeitos neurosensoriais moderados (sinais e sintomas) devem receber uma dose reduzida ($60 \text{ mg}/\text{m}^2$) de docetaxel. Pacientes que apresentam estomatite de grau 3 ou 4 também devem receber uma dose reduzida ($60 \text{ mg}/\text{m}^2$) de docetaxel. Suspender a terapia em pacientes que continuam a apresentar essas reações após redução da dose.

Câncer pulmonar de células não-pequenas:

Monoterapia: pacientes com dose inicial de $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ devem fazer uso do medicamento até haver resolução da toxicidade; em seguida, reiniciar com $55 \text{ mg}/\text{m}^2$; suspender o medicamento em pacientes que apresentam neuropatia periférica de grau ≥ 3 .

Terapia combinada: pacientes com dose inicial de $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ devem ter a dose de docetaxel reduzida para $65 \text{ mg}/\text{m}^2$ nos ciclos subsequentes; se outro ajuste for necessário, a dose pode ser reduzida para $50 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Câncer de próstata:

Reduzir a dose para $60 \text{ mg}/\text{m}^2$; suspender a terapia se as reações adversas persistirem com a dose menor.

Câncer gástrico, câncer de cabeça e pescoço:

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

Pacientes que apresentam neutropenia febril, infecção documentada com neutropenia ou neutropenia > 7 dias devem receber filgrastim em todos os ciclos subsequentes. Para complicações neutropênicas, em vez de utilizar filgrastim, reduzir a dose para $60 \text{ mg}/\text{m}^2$. Para complicações neutropênicas em ciclos subsequentes, reduzir mais a dose, para $45 \text{ mg}/\text{m}^2$. Pacientes que

apresentam trombocitopenia grau 4 devem ter a dose reduzida de 75 mg/m² para 60 mg/m². Suspender a terapia caso haja toxicidades persistentes. Toxicidade GI para o docetaxel em combinação com cisplatina e fluoruracila para o tratamento de câncer gástrico e câncer de cabeça e pescoço:

Diarreia, grau 3:

Primeiro episódio: reduzir a dose de fluoruracila em 20%.

Segundo episódio: reduzir a dose de docetaxel em 20%.

Diarreia, grau 4:

Primeiro episódio: reduzir as doses de docetaxel e fluoruracila em 20%.

Segundo episódio: suspender o tratamento.

Estomatite, grau 3:

Primeiro episódio: reduzir a dose de fluoruracila em 20%.

Segundo episódio: suspender a fluoruracila em todos os ciclos subsequentes.

Terceiro episódio: reduzir a dose de docetaxel em 20%.

Estomatite, grau 4:

Primeiro episódio: suspender a fluoruracila em todos os ciclos subsequentes.

Segundo episódio: reduzir a dose de docetaxel em 20%.

Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

O docetaxel possui excreção renal mínima e, portanto, podem não ser necessários ajustes da dose para a disfunção renal.

Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

Bilirrubinas totais superiores ao limite normal superior ou AST/ALT 1,5 vez maior que o limite normal superior concomitante com fosfatase alcalina 2,5 vezes maior que o limite superior normal: o docetaxel não deve ser administrado.

Ajuste específico para o tratamento do adenocarcinoma gástrico:

AST/ALT > 2,5 até ≤ 5 vezes o limite normal superior e fosfatase alcalina ≤ 2,5 vezes o limite normal superior: reduzir a dose de docetaxel em 20%.

AST/ALT > 1,5 a ≤ 5 vezes o limite normal superior e fosfatase alcalina > 2,5 até ≤ 5 vezes o limite normal superior: reduzir a dose de docetaxel em 20%.

AST/ALT > 5 vezes o limite normal superior e/ou fosfatase alcalina > 5 vezes o limite normal superior: suspender o docetaxel.

Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial, provas de função hepática, bilirrubinas, fosfatase alcalina, função renal; monitorizar a ocorrência de reações de hipersensibilidade, retenção hídrica, epífora e estenose canalicular.

Nota: é recomendada a pré-medicação com corticosteroides durante 1 - 5 dias, iniciando-se um dia antes da administração de docetaxel para prevenir reações de hipersensibilidade e edema pulmonar/periférico (ver Informações Adicionais).

Informações Adicionais:

A pré-medicação com corticosteroides orais é recomendada para diminuir a incidência e a gravidade da retenção hídrica e a gravidade de reações de hipersensibilidade. Geralmente recomenda-se 8 - 10 mg de dexametasona 2 vezes/dia por 3 - 5 dias, com início 1 dia antes do docetaxel. Quando a prednisona também é administrada como parte do esquema antineoplásico (p. ex., câncer de próstata), a prednisona é por vezes suspensa nos dias em que é administrada a dexametasona.

Conduta Nutricional:

Estomatite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos.

Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

DOXORRUBICINA

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, antraciclina.

Sinônimos: adriamicina, cloridrato de doxorubicina.

Apresentação Comercial: Adriblastina 10 mg e 50 mg/frasco-ampola injetável.

Indicações: tratamento de leucemias, linfomas, mieloma múltiplo, sarcomas ósseos e não-ósseos, mesoteliomas, tumores de células germinativas de ovário ou testículo e carcinomas de cabeça e pescoço, tireoide, pulmão, mama, estômago, pâncreas, fígado, ovário, bexiga, próstata e útero, e neuroblastoma.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:

Alto (> 90%, acima de 60 mg).

Ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, no D1 ou palonosetrona 0,25 mg, IV, no D1 ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV, D1.

Dexametasona 12 mg, IV ou VO, no D1 e dexametasona 8 mg, VO, no D2 a D4.

Aprepitanto 125mg, VO, no D1 e aprepitanto 80 mg, VO, no D2 e D3.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Moderado (30 - 90%, entre 20 - 60 mg).

No D1: ondansetrona 8 - 16mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV e dexametasona 12 mg, IV.

No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir com SF na concentração de 2 mg/mL.

Diluição: diluir em 50 - 1.000 mL SF ou SG 5%.

Estabilidade: após reconstituição é de 7 dias TA ou 15 dias 2 - 8°C, protegido

da luz. Após diluição é estável por 48 horas TA, protegido da luz.

Tempo de Infusão: em bôlus ao longo de, no mínimo, 3 - 5 minutos, ou infusão IV de 15 - 60 minutos, ou infusão contínua. É recomendada a infusão via cateter venoso central.

Potencial vesicante/irritante: vesicante.

Reações Adversas:

Frequência não definida.

Cardiovasculares: cardiotoxicidade aguda - alterações da onda ST-T, anormalidades eletrocardiográficas, bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo, bradicardia, extrassístoles (atriais ou ventriculares), taquiarritmia, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, cardiotoxicidade retardada - ICC (manifestações incluem ascite, cardiomegalia, dispneia, edema, ritmo de galope, hepatomegalia, oligúria, derrame pleural, edema pulmonar, taquicardia), miocardite, pericardite, redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo;

Dermatológicas: alopecia, alteração da cor da saliva, do suor ou das lágrimas, fotossensibilidade, hipersensibilidade à radiação, prurido, *rash* cutâneo;

Endócrinas e metabólicas: amenorreia, desidratação, infertilidade (pode ser temporária), hiperuricemia;

Gastrointestinais: anorexia, diarreia, dor abdominal, mucosite, náusea, necrose de cólon, ulceração GI, vômito;

Geniturinárias: alteração da cor da urina;

Hematológicas: leucopenia e neutropenia; trombocitopenia e anemia;

Locais: inflamação cutânea no local da injeção, urticária;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

SNC: mal-estar.

Relatos de caso e/ou após inserção no mercado:

Anafilaxia, aumento de bilirrubinas, aumento de transaminases, azoospermia, calafrios, ceratite, choque, coma (quando em combinação com cisplatina ou vincristina), comprometimento gonadal (crianças), conjuntivite, crises convulsivas (quando em combinação com cisplatina ou vincristina), deficiência do crescimento (pré-puberdade), febre, febre neutropênica, flebosclerose, hepatite, hiperpigmentação (unha, pele e mucosa oral), hipersensibilidade sistêmicas (inclusive urticária, prurido, angioedema, disfagia e dispneia), infecção, lacrimação, leucemia mielógena aguda secundária, neurotoxicidade periférica (com doxorubicina intra-arterial), oligospermia, onicólise, pneumonite sensível à radiação (crianças), sepse, síndrome mielodisplásica, urticária.

Interações Medicamentosas:

Evitar uso concomitante de doxorubicina com natalizumabe e vacinas de vírus vivos. A doxorubicina pode aumentar os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, natalizumabe, substratos da CYP2B6, vacinas de vírus vivos e zidovudina. Os níveis e efeitos da doxorubicina podem ser aumentados por bevacizumabe, ciclosporina, darunavir, dasatinibe, derivados do teixo, inibidores fortes e moderados da CYP2D6 e CYP3A4, inibidores da glicoproteína P, sorafenibe e trastuzumabe. A doxorubicina pode reduzir os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, estavudina, etexilato de dabigatrana, glicosídeos cardíacos, substratos da glicoproteína P, vacinas de vírus inativados e zidovudina. Os níveis e efeitos da doxorubicina podem ser reduzidos por alfapeginterferona 2b, deferasirox, equinácea, fitoterápicos indutores da CYP3A4, glicosídeos cardíacos, fármacos indutores fortes da CYP3A4 e indutores da glicoproteína P. Evitar uso de erva-de-são-joão devido à diminuição dos níveis de doxorubicina.

Pacientes com tumores dependentes de estrogênio devem evitar uso de anagônica chinesa e cimífuga.

Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

Em caso de hemodiálise, não há necessidade de dose suplementar.

Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

No caso de insuficiência hepática grave, o uso de doxorrubicina é contra-indicado.

A bula aprovada pela FDA recomenda o ajuste de dose se:

Bilirrubina sérica for de 1,2 - 3 mg/dL: administrar metade da dose.

Bilirrubina sérica for de 3,1 - 5 mg/dL: administrar 25% da dose.

As seguintes diretivas foram utilizadas por alguns clínicos (Floyd, 2006):

Transaminases de 2 - 3 vezes o limite normal superior: administrar 75% da dose.

Transaminases acima de 3 vezes o limite normal superior ou bilirrubina sérica de 1,2 - 3 mg/dl: administrar metade da dose.

Bilirrubina sérica de 3,1 - 5 mg/dL: administrar 25% da dose.

Bilirrubina sérica > 5 mg/dL: não administrar.

Ajuste da Dose na Toxicidade:

Os seguintes adiamentos e/ou reduções da dose foram utilizados:

Febre e/ou infecção neutropênica: considerar a redução para 75% da dose em ciclos subsequentes.

Contagem absoluta de neutrófilos < 1.000/mm³: postergar o tratamento até a contagem absoluta de neutrófilos ser reestabelecida, ≥ 1.000/mm³.

Plaquetas abaixo de 100.000/mm³: postergar o tratamento até as plaquetas serem reestabelecidas, ≥ 100.000/mm³.

Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial e plaquetária, provas de função cardíaca e hepática.

Conduta Nutricional:

Mucosite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Anorexia: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus

(consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

DOXORRUBICINA LIPOSSOMAL

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antraciclina.

Sinônimos: cloridrato de doxorubicina (lipossomal).

Apresentação Comercial: Caelyx 20 mg/10 mL frasco-ampola injetável.

Indicações: tratamento do sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS, ao câncer de mama e de ovário, aos tumores sólidos.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não-recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença. Formulações lipossomais de doxorubicina não devem ser substituídas mg por mg por cloridrato de doxorubicina.

Potencial Emetogênico: baixo (10 - 30%).

Pré-medicação:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Diluição: para doses \leq 90 mg, diluir em 250 mL SG 5%. Para doses $>$ 90 mg, diluir em 500 mL SG 5%.

Tempo de Infusão: por 60 minutos. O fabricante recomenda administrar a uma velocidade inicial de 1 mg/min para minimizar o risco de reações infusionais até que a ausência de uma reação tenha sido estabelecida, depois aumentar a velocidade de infusão até o término por 1 hora. Não administrar por vias IM ou subcutânea. Não infundir com filtros em linha.

Estabilidade: após diluição é de 24 horas TA ou 2 - 8°C. Não congelar. O congelamento pode afetar medicamentos lipossomais de modo adverso; no entanto, o congelamento de curto prazo ($<$ 1 mês) parece não ter efeito deletério.

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

Reações Adversas:

$>$ 10%

Cardiovasculares: edema periférico;

Dermatológicas: alopecia, eritrodismestesia palmo-plantar ou síndrome mão-pé no câncer de ovário no sarcoma de Kaposi, rash cutâneo no câncer de ovário no sarcoma de Kaposi;

Gastrointestinais: estomatite, vômito, náusea, constipação, anorexia, diarreia, mucosite, dispepsia, obstrução intestinal;
Hematológicas: mielossupressão, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia;
Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, dorsalgia ou lombalgia;
Respiratórias: faringite, dispneia;
SNC: febre, cefaleia, dor;
Miscelânea: infecção.

1 a 10%

Auditivas: otalgia;
Cardiovasculares: dor torácica, edema, hipotensão arterial, palidez, parada cardíaca, taquicardia, vasodilatação;
Dermatológicas: ressecamento da pele, acne, alteração da cor da pele, dermatite (esfoliativa ou fúngica), equimose, furunculose, prurido, *rash* cutâneo maculopapular, *rash* cutâneo vesículo-bolhoso;
Endócrinas e metabólicas: desidratação, hiperbilirrubinemia, hiperglicemia, hipocalcemia, hipocalemia, hiponatremia;
Gastrointestinais: alteração do paladar, ascite, aumento do abdome, caquexia, disfagia, dispepsia, esofagite, flatulência, gengivite, glossite, íleo paralítico, perda de peso, sangramento retal, ulceração bucal, xerostomia;
Geniturinárias: cistite, disúria, dor pélvica, incontinência urinária, ITU, leucorreia, monilíase vaginal, poliúria, sangramento vaginal, urgência miccional;
Hematológicas: aumento do tempo de protrombina, hemólise;
Hepáticas: aumento de ALT;
Locais: tromboflebite;
Neuromusculares e esqueléticas: parestesia, artralgia, fraturas patológicas, hipertonia, mialgia, neuralgia, neurite (periférica), neuropatia;
Oculares: conjuntivite, ressecamento dos olhos, retinite;
Renais: albuminúria, hematúria;
Respiratórias: apneia, aumento da tosse, derrame pleural, epistaxe, pneumonia, rinite, sinusite;
SNC: agitação, ansiedade, calafrios, confusão mental, depressão, insônia, labilidade emocional, sonolência, tontura, vertigem;
Miscelânea: diaforese, monilíase, reação alérgica, reações relacionadas à infusão (7%; incluindo broncoespasmo, calafrios, cefaleia, constrição torácica, dispneia, edema facial, herpes simples ou zoster, hipotensão arterial, prurido, rubor).

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Abscesso, arritmia ventricular, asma, aumento de BUN, aumento de creatinina, aumento de desidrogenase láctica, bloqueio de ramo, cardiomegalia, cegueira, celulite, cetose, colangite esclerosante, colite, criptococose, crises convulsivas, defeito do campo visual, derrame pericárdico, derrame pleural, diabete *mellitus*, dor no local da injeção, enxaqueca, eritema multiforme, eritema nodoso, eosinofilia, ganho de peso, glicosúria, hematúria, hemiplegia, hemorragia, hemorragia no local da injeção, hepatite, hepatoesplenomegalia, hipercalcemia, hipercalemia, hipernatremia, hiperuricemia, hiperventilação, hipocinesia, hipofosfatemia, hipoglicemia, hipolipidemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipoproteinemia, hipotermia, icterícia, insuficiência hepática, insuficiência renal, lesão por radiação, linfadenopatia, linfangite, miosite, necrose cutânea, neurite óptica, oftalmalgia, ostealgia, otite média, palpitação, pancreatite, parada cardíaca, petéquias, pneumotórax, reação anafilática ou anafilactoide, redução de tromboplastina, sepsis, síncope, síndrome cerebral aguda, síndrome similar

à gripe, tromboflebite, trombose, úlcera cutânea, urticária, visão anormal, zumbido.

Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de doxorrubicina lipossomal com natalizumabe e vacinas (BCG e vírus vivos). A doxorrubicina lipossomal pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe, substratos da CYP2B6, vacinas de vírus vivos e zidovudina. Os níveis e efeitos da doxorrubicina lipossomal podem ser aumentados por bevacizumabe, darunavir, dasatinibe, derivados do teixo, trastuzumabe e inibidores fortes e moderados das CYP2D6 e CYP3A4. A doxorrubicina lipossomal pode reduzir os níveis e efeitos de estavudina, glicosídeos cardíacos, vacinas (BCG, vírus vivos e vírus inativados) e zidovudina. Os níveis e efeitos da doxorrubicina lipossomal podem ser reduzidos por alfapeginterferona 2b, glicosídeos cardíacos, deferasiroxi, equinácia e indutores fortes CYP3A4. Evitar uso de etanol devido à irritação GI. Evitar uso de erva-de-são-jão devido à diminuição dos níveis doxorrubicina lipossomal.

Ajuste de Dose na Insuficiência Hepática:

Ajustar a dose de doxorrubicina lipossomal caso:

AST/ALT 2 - 3 vezes o limite normal superior: administrar 75% da dose.

AST/ALT > 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.

Diretivas de Modificação da Dose Recomendada

Grau de toxicidade

Ajuste da dose

SÍNDROME MÃO-PÉ

1

Eritema leve, edema ou descamação, não interferindo nas atividades diárias.

Readministrar, exceto se o paciente apresentou toxicidade prévia de grau 3 ou 4. Nesse caso, retardar por até 2 semanas e diminuir a dose em 25%; retornar ao intervalo de administração original.

2

Eritema, descamação ou edema que interferem, mas não impedem, atividades físicas normais; pequenas vesículas ou ulcerações com menos de 2 cm de diâmetro.

Retardar a administração por 2 semanas ou até a toxicidade diminuir para grau 0-1. Se não ocorrer resolução após 2 semanas, a doxorrubicina lipossomal deve ser suspensa. Caso não tenha ocorrido síndrome mão-pé de grau 3-4, continuar o tratamento com a mesma dose e o mesmo intervalo de administração. Se houver ocorrido síndrome mão-pé de grau 3-4, continuar com o mesmo intervalo de administração, mas diminuir a dose em 25%.

3

Vesiculação, ulceração ou edema que interferem na marcha ou nas atividades diárias normais; não consegue utilizar vestimentas comuns.

Retardar a administração por 2 semanas ou até a toxicidade diminuir para grau 0-1. Diminuir a dose em 25% e retornar ao intervalo de administração original; se não ocorrer resolução após 2 semanas, a doxorrubicina lipossomal deve ser suspensa.

4

Processo difuso ou local, causando complicações infecciosas, confinamento ao leito ou hospitalização.

Retardar a administração por 2 semanas ou até a toxicidade diminuir para grau 0-1. Diminuir a dose em 25% e retornar ao intervalo de administração original; se não ocorrer resolução após 2 semanas, a doxorrubicina lipossomal deve ser suspensa.

Diretivas de Modificação da Dose Recomendada

Grau de toxicidade	Ajuste da dose
--------------------	----------------

ESTOMATITE

1 Úlceras indolores, eritema e sensibilidade leve.	Readministrar, exceto se o paciente apresentou toxicidade prévia de grau 3 ou 4. Nesse caso, retardar por até 2 semanas e diminuir a dose em 25%. Retornar ao intervalo de administração original.
2 Eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue comer.	Retardar a administração por 2 semanas ou até a toxicidade diminuir para grau 0-1. Se não ocorrer resolução após 2 semanas, a doxorubicina lipossomal deve ser suspensa. Caso não tenha ocorrido síndrome mão-pé de grau 3-4, continuar o tratamento com a mesma dose e o mesmo intervalo de administração. Se houver ocorrido síndrome mão-pé de grau 3-4, continuar com o mesmo intervalo de administração, mas diminuir a dose em 25%
3 Eritema doloroso, edema ou úlceras, mas não consegue comer.	Retardar a administração por 2 semanas ou até a toxicidade diminuir para grau 0-1. Diminuir a dose em 25% e retornar ao intervalo de administração original; se não ocorrer resolução após 2 semanas, a doxorubicina lipossomal deve ser suspensa.
4 Requer suporte parenteral ou enteral.	Retardar a administração por 2 semanas ou até a toxicidade diminuir para grau 0-1. Diminuir a dose em 25% e retornar ao intervalo de administração original; se não ocorrer resolução após 2 semanas, a doxorubicina lipossomal deve ser suspensa.

Toxicidade Hematológica

Grau	Contagem absoluta de neutrófilos	Plaquetas	Modificação
1	1.500-1.900	75.000-150.000	Retomar o tratamento sem redução da dose.
2	1.000-< 1.500	50.000-< 75.000	Aguardar até a contagem absoluta de neutrófilos ser ≥ 1.500 e a contagem de plaquetas ser ≥ 75.000 ; readministrar sem redução da dose.

SÍNDROME MÃO-PÉ

1 Eritema leve, edema ou descamação, não interferindo nas atividades diárias.			Readministrar, exceto se o paciente apresentou toxicidade prévia de grau 3 ou 4. Nesse caso, retardar por até 2 semanas e diminuir a dose em 25%; retornar ao intervalo de administração original.
3	500-999	25.000-< 50.000	Aguardar até a contagem absoluta de neutrófilos ser ≥ 1.500 e a contagem de plaquetas ser ≥ 75.000 ; readministrar sem redução da dose.
4	< 500	< 25.000	Aguardar até a contagem absoluta de neutrófilos ser ≥ 1.500 e a contagem de plaquetas ser ≥ 75.000 ; readministrar com uma redução de 25% da dose ou continuar com a dose total com suporte de citocina.

Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial e contagem plaquetária, provas de função hepática. A função cardíaca deve ser atentamente monitorizada; a ecocardiografia e a cintilografia com FEVE podem ser utilizadas durante a terapia. A biópsia endomiocárdica é o teste mais definitivo para a lesão miocárdica causada por antraciclina.

Conduta Nutricional:

Mucosite ou estomatite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Anorexia: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente nos intervalos das refeições para auxiliar no funcionamento intestinal.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

EPIRRUBICINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antraciclina.

Sinônimos: cloridrato de epirrubicina, cloridrato de pidorrubicina.

Apresentação Comercial: Farmorrubicina 10 mg e 50 mg frasco-ampola injetável

Indicações: terapia adjuvante do câncer de mama primário.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não-recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: moderado (30 - 90%).

Pré-medicação:

No D1: ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1mg), IV e dexametasona 12 mg, IV. No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitant 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir com água estéril para injeção ou SF (2 mg/mL).

Diluição: diluir em 50 - 250 mL de SF ou SG 5%.

Tempo de Infusão: ao longo de 15 - 20 minutos ou pela via IV lenta (para doses menores, devido à modificação da dose ou à disfunção orgânica), ao longo de 3 - 10 minutos.

Estabilidade: após reconstituição e diluição é de 24 horas 2 - 8°C.

Potencial vesicante/irritante: vesicante.

Reações Adversas:

Porcentagens relacionadas como parte de uma combinação de esquemas quimioterápicos.

> 10%

Dermatológicas: alopecia;

Endócrinas e metabólicas: amenorreia, fogachos;

Gastrointestinais: náusea ou vômito, mucosite, diarreia;

Hematológicas: leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia;

Locais: reações no local da injeção;

Oculares: conjuntivite;

SNC: letargia;

Miscelânea: infecção.

1 a 10%

Cardiovasculares: ICC, redução da FEVE; dose cumulativa máxima recomendada: 900 mg/m²;

Dermatológicas: rash cutâneo, alterações cutâneas;

Gastrointestinais: anorexia;

Hematológicas: febre neutropênica;

SNC: febre.

< 1% (relatos após colocação no mercado ou de caso, e/ou frequência não definida)

Alterações inespecíficas da onda ST-T, anafilaxia, anormalidades eletrocardiográficas, aumento de transaminases, bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo, bradicardia, contrações ventriculares prematuras, embolia pulmonar, fotossensibilidade, hiperpigmentação cutânea e ungueal, hipersensibilidade, hipersensibilidade na pele irradiada, leucemia linfóide aguda, leucemia mielógena aguda (0,3% em 3 anos, 0,5% em 5 anos, 0,6% em 8 anos), menopausa prematura, miocardiopatia, síndrome mielodisplástica, taquiarritmias, taquicardia sinusal, taquicardia ventricular, tromboembolia, tromboflebite, urticária.

Interações Medicamentosas:

A cimetidina aumenta os níveis da epirrubicina. Os efeitos cardiotoxicos da epirrubicina podem ser aumentados por bevacizumabe e trastuzumabe. Evitar uso de etanol devido à irritação GI. Pacientes com tumores dependentes de estrogênios devem evitar uso de cimífuga e angélica chinesa.

Ajuste de Dose na Toxicidade:

Retardar a dose do dia 1 até a contagem de plaquetas ser $\geq 100.000/\text{mm}^3$, a contagem absoluta de neutrófilos ser $\geq 1.500/\text{mm}^3$ e toxicidades não-hematológicas serem de grau 1 ou inferior.

Reduzir a dose do dia 1 nos ciclos subsequentes para 75% da dose prévia do dia 1, se o paciente apresentar nadir da contagem plaquetária $< 50.000/\text{mm}^3$, contagem absoluta de neutrófilos $< 250/\text{mm}^3$, febre neutropênica ou toxicidade não-hematológica grau 3 ou 4 durante o ciclo prévio.

Para doses divididas (dias 1 e 8), reduzir a dose do dia 8 para 75% da dose do dia 1 se a contagem plaquetária for de $75.000 - 100.000/\text{mm}^3$ e a contagem absoluta de neutrófilos for de $1.000 - 1.499/\text{mm}^3$; omitir a dose do dia 8 se a contagem plaquetária for $< 75.000/\text{mm}^3$, a contagem absoluta de neutrófilos for $< 1.000/\text{mm}^3$ ou a toxicidade não-hematológica for de grau 3 ou 4.

Ajuste da dose na disfunção da medula óssea: pacientes em tratamento pesado, pacientes com depressão da medula óssea preexistente ou infiltração neoplásica da medula óssea: doses iniciais menores ($75 - 90 \text{ mg/m}^2$) devem ser consideradas.

Idosos: observou-se que o clearance plasmático de epirrubicina em pacientes idosas reduziu em 35%. Embora a redução da dose inicial não seja especificamente recomendada, deve-se tomar um cuidado particular na monitorização da toxicidade e no ajuste subsequente da dose em pacientes idosas (particularmente mulheres acima de 70 anos de idade).

Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:

Para comprometimento renal grave (creatinina sérica $> 5 \text{ mg/dL}$): doses menores devem ser consideradas.

Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática

Para comprometimento hepático grave, o uso é contraindicado.

Bilirrubinas de $1,2 - 3 \text{ mg/dL}$ ou AST de $2 - 4$ vezes o limite normal superior: 50% da dose inicial recomendada.

Bilirrubinas $> 3 \text{ mg/dL}$ ou AST > 4 vezes o limite normal superior: 25% da dose inicial recomendada.

Monitorização:

Monitorizar o local da injeção durante a infusão para um possível extravasamento ou reações locais; hemograma com contagem diferencial e contagem plaquetária, provas de função hepática, função renal, ECG e fração de ejeção ventricular esquerda. Durante a terapia, observar o potencial cardiotoxicos com a ecocardiografia e a cintilografia com fração de ejeção ventricular (pacientes com altas doses cumulativas).

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Mucosite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito

fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

ERIBULINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor mitótico.

Apresentação Comercial: Haleven 1 mg/2 mL (0,5 mg/mL) / frasco ampola.

Indicações: câncer de mama metastático.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: baixo (10 - 30%).

Pré-medicação:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida*

10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Diluição: pode ser administrado sem diluição ou diluído em 100 mL de SF. Homogeneizar invertendo a bolsa delicadamente.

Estabilidade: pode ser armazenado por até 24 horas sob refrigeração (4°C) ou por 4 horas em temperatura ambiente (incluindo o tempo da preparação).

Tempo de Infusão: IV durante 2 a 5 minutos. Não administrar com dextrose.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

> 10%

Sistema Nervoso Central: dor de cabeça, neutropenia periférica, astenia/fatiga, pirexia;

Dermatológicas: alopecia;

Gastrointestinais: náusea, diarreia, vômito, constipação, diminuição do apetite;

Hematológicas: neutropenia, anemia, leucopenia;
Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, mialgia.

1 a 10%

Cardiovasculares: taquicardia, edema periférico, eritrose;

Sistema Nervoso Central: hipoestesia, tonturas, insônia, depressão, dispneia, desordem, letargia, vertigem;

Dermatológicas: pele ressecada, rash;

Endócrinas e metabólicas: hipomagnesemia, hiperglicemia, hipocalemia, hipofosfatemia, hiper-hidrose;

Hepáticas: aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase;

Gastrointestinais: desidratação, dor abdominal, estomatite, boca seca, refluxo gastroesofágico, ulceração da boca, distensão abdominal, disgeusia, candidíase oral, dispepsia;

Hematológicas: neutropenia febril, trombocitopenia, linfopenia;

Geniturinárias: infecção do trato urinário, prurido prego;

Neuromusculares e esqueléticas: espasmos musculares, dor musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética, dor nas extremidades, fraqueza muscular, dor, dor óssea, dor nas costas, dor no peito, dor orofaríngea, calafrios;

Respiratórias: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, rinite, tosse, epistaxe, rinorreia;

Oculares: lacrimejamento aumentado, conjuntivite;

Miscelâneas: síndrome do pé-mão, suores noturnos.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Cardiovascular: angioedema, trombose venosa profunda;

Sistema Nervoso Central: pirexia;

Hematológicas: sepse neutropeniaca;

Geniturinárias: disúria;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, mialgia;

Respiratórias: pneumonia, embolia pulmonar, doença intersticial pulmonar;

Renal: insuficiência proteinúrica, hematórica, hiperbilirrubemia;

Miscelâneas: herpes zoster.

Interações Medicamentosas:

Não há interações significativas conhecidas envolvendo aumento e redução no efeito.

Ajuste de Dose na Insuficiência Hepática:

Pacientes com insuficiência hepática leve devem ter a dose reduzida para 1,1mg/m² e pacientes com insuficiência hepática moderada a dose deve ser reduzida para 0,7 mg/m². Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática grave.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Não há estudos de farmacocinética em pacientes com insuficiência renal, porém dados disponíveis sugerem que a posologia não precisa ser ajustada na insuficiência renal leve (depuração de creatinina 50 - 80 mL/min). Na insuficiência renal moderada (depuração de creatinina 30 - 50 mL/min) deve-se administrar uma dose inicial baixa de 1,1mg/m².

Ajuste de Dose em Toxicidade

Toxicidade hematológica ou não hematológica grau 3 ou 4:

Não administrar no D1 ou D8: contagem absoluta de neutrófilos (ANC) < 1.000/mm³, contagem de plaquetas < 75.000/mm³, ou se grau 3 ou 4 de toxicidade não-hematológica ocorrer; no D8 a dose pode ser realizada por no máximo

por 1 semana; se não melhorar para grau 2 ou menos em 15 dias, omitir a dose; se a toxicidade aumentar para grau 2 ou menos no D15, reduzir a dose permanentemente para $1,1 \text{ mg/m}^2$ quando $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$ por mais de 7 dias ou $\text{ANC} < 1.000/\text{mm}^3$ com febre ou infecção, contagem de plaquetas $< 25.000/\text{mm}^3$ ou $< 50.000/\text{mm}^3$ exigir transfusão, em qualquer toxicidade não-hematológica grau 3 ou 4, ou se no D8 a dose foi mantida ou atrasada no ciclo anterior para toxicidade. Se ocorrer eventos que exijam a redução permanente da dose enquanto recebia $1,1 \text{ mg/m}^2$, reduzir a dose para $0,7 \text{ mg/m}^2$; se ocorrer eventos que exijam a redução permanente da dose enquanto recebia $0,7 \text{ mg/m}^2$, interromper o tratamento.

Monitorização:

Hemograma completo antes de cada dose, eletrocardiograma (pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias), monitoriza níveis séricos de potássio e magnésio e neuropatia sensorial periférica antes de cada dose.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequenas quantidades, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

Anorexia ou perda de peso: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Neutropenia: redobrar os cuidados com a higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; as frutas e hortaliças devem ser lavadas em água corrente, e colocadas em imersa em solução desinfetante com hipoclorito; em alguns casos, é necessário restringir alimentos crus.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

ERLOTINIBE

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, inibidor da tirosinaquinase; inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico.

Sinônimos: cloridrato de erlotinibe.

Apresentação Comercial: Tarceva 25 mg, 100 mg e 150 mg/comprimido.

Indicações: tratamento do câncer pulmonar de células não-pequenas; câncer de pâncreas (terapia de primeira linha em combinação com gencitabina).

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo a baixo.

Pré-medicação:

Se necessário:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

O fabricante recomenda a administração com o estômago vazio (pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após a ingestão de alimentos), apesar de reduzir a absorção do medicamento em aproximadamente 40%. A administração após as refeições leva à absorção de quase 100%.

Estabilidade: armazenar em TA.

Reações Adversas:

As porcentagens apresentadas referem-se à monoterapia; a frequência de eventos adversos com a quimioterapia combinada (gencitabina) é apresentada quando aplicável.

> 10%

Cardiovasculares: edema;

Dermatológicas: *rash* cutâneo acneiforme, prurido, ressecamento da pele, eritema alopecia;

Gastrointestinais: diarreia, anorexia, náusea, vômito, mucosite, estomatite, xerostomia, dor, flatulência, constipação, dispepsia, disfagia, perda de peso, paladar anormal, dor abdominal;

Hepáticas: aumento de ALT, aumento de AST, hiperbilirrubinemia;

Neuromusculares e esqueléticas: ostealgia, mialgia, artralgia, neuropatia, rigidez parestesia;

Oculares: conjuntivite, cerato conjuntivite seca;

Respiratórias: dispneia, tosse;

SNC: fadiga, pirexia, ansiedade, cefaleia, depressão, tontura, insônia;

Miscelânea: infecção.

1 a 10%

Cardiovasculares (relatadas com a quimioterapia combinada): trombose venosa profunda, arritmias, AVCs (incluindo hemorragia cerebral), infarto do miocárdio, isquemia miocárdica, síncope;

Gastrointestinais (relatadas com a quimioterapia combinada): íleo paralítico, pancreatite;

Hematológicas (relatadas com a quimioterapia combinada): anemia hemolítica, anemia hemolítica microangiopática com trombocitopenia;

Oculares: ceratite;

Renais (relatadas com a quimioterapia combinada): insuficiência renal;

Respiratórias: pneumonite.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

bronquiolite, epistaxe, fibrose pulmonar, gastrite, hematêmese, hematoquezia, hemorragia GI, infiltrados pulmonares, insuficiência renal aguda, melena, pneumopatia intersticial, *rash* cutâneo (acneiforme; escasso antes do campo radioativo), sangramento GI, sangramento da úlcera péptica, ulcerações corneanas, úlceras duodenais.

Interações Medicamentosas:

O cetoconazol e inibidores da CYP3A4 como antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinibe, inibidores da protease, isoniazida, nefazodona, nicardipino, propofol, quinidina, telitromicina e verapamil podem

aumentar os níveis e efeitos do erlotinibe. Rifamicina e indutores da CYP3A4 como aminoglutetimida, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, nafcilina e nevirapina, podem diminuir os níveis e efeitos do erlotinibe. O erlotinibe pode reduzir a absorção de comprimidos de digoxina. Evitar uso de erva-de-são-joão devido ao risco de aumentar o metabolismo e diminuir a concentração do erlotinibe. Alimentos aumentam a biodisponibilidade do erlotinibe.

Nota: é mais provável que reduções da dose sejam necessárias quando o erlotinibe é administrado concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A4. A redução da dose, quando necessária, deve ser realizada com reduções de 50 mg. Igualmente, os indutores da CYP3A4 podem exigir aumento da dose; doses > 150 mg/dia devem ser consideradas com a rifamicina (ver Interações Medicamentosas para exemplos de inibidores e indutores da CYP3A4).

Ajuste da Dose na Toxicidade:

Pacientes apresentando diarreia mal tolerada ou reação cutânea intensa podem ser beneficiados com uma breve interrupção da terapia. Pacientes apresentando início agudo (ou piora) de sintomas pulmonares devem ter a terapia suspensa e a doença pulmonar intersticial induzida por medicamento deve ser avaliada.

Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:

Nenhum ajuste se faz necessário na insuficiência renal.

Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:

Deve-se considerar a redução da dose ou a interrupção do tratamento quando ocorrerem alterações graves na função hepática.

Monitorização:

Controle periódico de provas de função hepática (ocorrência de aumento assintomático de enzimas hepáticas).

Conduta Nutricional:

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Anorexia, Perda de peso e Alteração no paladar: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Mucosite ou estomatite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

Xerostomia: estimular o consumo de bebidas cítricas, de goma de mascar

e balas de limão; líquidos às refeições e nos horários intermediários. Consumir preparações com molhos, caldos e sopas.

Flatulência: evitar o consumo de alimentos fermentativos como: feijão, lentilha, grão de bico e ervilha, couve-flor, couve-de-bruxelas, brócolis, repolho, batata-doce, ovo cozido, açúcar e doces concentrados em excesso, bebidas gaseificadas e leite (derivados) em excesso.

ESTRAMUSTINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, hormônio, agente alquilante, estrógeno, mostarda nitrogenada.

Sinônimos: fosfato de estramustina, fosfato sódico de estramustina.

Apresentação Comercial: Emcyt 140 mg/cápsula.

Indicações: tratamento paliativo de carcinoma prostático.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: moderado a alto.

Pré-medicação:

Granisetrona 2 mg, VO, diariamente ou 1 mg, VO, 2 vezes ao dia, ou ondansetrona 16 - 24 mg, VO, dia.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Preparo/Administração:

Administrar a cápsula ao menos uma hora antes ou duas horas após as refeições. A ingestão da cápsula deve ser feita com água. Estramustina não deve ser administrada com leite ou derivados, alimentos ricos em cálcio ou outros medicamentos.

Estabilidade: armazenar entre 2 - 8°C. As cápsulas podem ser armazenadas em TA por até 24 - 48h sem ter a eficácia afetada.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: edema;

Endócrinas e metabólicas: ginecomastia, sensibilidade mamária, libido diminuída;

Gastrointestinais: náusea, diarreia, incômodo gastrointestinal;

Hepáticas: LDH aumentada, AST aumentada;

Respiratórias: dispneia.

1 a 10%

Cardiovasculares: falência congestiva cardíaca, infarto do miocárdio, acidente cerebrovascular, dor torácica, rubor;

SNC: letargia, insônia, labilidade emocional, ansiedade, dor de cabeça;

Dermatológicas: hematomas, prurido, pele seca, afinamento de cabelo, erupções cutâneas, descamação da pele;

Gastrointestinais: anorexia, flatulência, garganta queimando, sangramento gastrointestinal, sede, vômito;

Hematológicas: leucopenia, trombocitopenia;

Hepáticas: bilirrubina aumentada;

Locais: tromboflebite;

Neuromusculares e esqueléticas: câimbras nas pernas;

Oftálmicas: lacrimação;

Respiratória: embolia pulmonar, desobstrução do trato respiratório superior, rouquidão.

< 1% não frequente ou de frequência indefinida

Reações alérgicas, angioedema, isquemia cerebrovascular, isquemia coronariana, diminuição da tolerância à glicose, hipercalcemia, impotência, trombose venosa.

Interações Medicamentosas:

Antiácidos contendo cálcio ou sais de cálcio podem diminuir a absorção da estramustina. Os níveis séricos de estramustina podem decrescer caso houver ingestão concomitante de laticínios, suplementos de cálcio e vitaminas contendo cálcio.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

Monitorização:

Cálcio sérico, provas de função hepática e pressão sanguínea.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

ESTREPTOZOCINA

Categoria Terapêutica: antibiótico, antineoplásico.

Apresentação Comercial: Zanosar 1000 mg/frasco-ampola injetável.

Indicações: tumores pancreáticos endócrinos e exócrinos.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: presente no leite materno/contraindicado.

Posologia: consultar protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: alto (> 90%).

Pré-medicação:

Ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, no D1 ou palonosetrona 0,25 mg, IV, no D1 ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV, D1.

Dexametasona 12 mg, IV ou VO, no D1 e dexametasona 8 mg, VO, no D2 a D4.

Aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e aprepitanto 80 mg, VO, no D2 e D3.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir com 9,5 mL de AD, SF ou SG 5% (100 mg/mL).

Diluição: diluir em SG 5% ou SF.

Tempo de Infusão: infusão curta (30 - 60 minutos) ou ao longo de 6 horas. Pode ser administrada via IV *push*. Pode ser administrado por injeção rápida ou infusão prolongada, não é ativa oralmente. Também pode ser administrada intra-arterialmente, mas não é recomendada mediante a possibilidade de que

efeitos adversos renais possam aparecer mais rapidamente devido a esta taxa de administração.

Estabilidade: após reconstituição e diluição é estável por 48 horas TA ou 96 horas, 2 - 8°C.

Potencial vesicante/irritante: vesicante.

Pré-hidratar com um a dois litros de volume antes da infusão para evitar nefrotoxicidade.

Reações Adversas:

>10%

Gastrointestinais: náusea e vômito;

Hepáticas: aumento de LFTs (função hepática);

Renais: aumento do BUN, diminuição do Clcr, hipofosfatemia, nefrotoxicidade, proteinúria, disfunção renal, acidose tubular renal;

Miscelânea: hipoalbuminemia.

1 a 10%

Endócrinas e metabólicas: hipoglicemia;

Gastrointestinais: diarreia;

Locais: dor no local da injeção.

<1%

Confusão, letargia, depressão, leucopenia, trombocitopenia, disfunção hepática, malignidade secundária. Mielossupressão: leucócitos e plaquetas. Início: 7 dias, nadir: 14 dias, recuperação: 21 dias.

Interações Medicamentosas:

Estreptozocina não deve ser administrada com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. A fenitoína parece proteger as células beta do pâncreas dos efeitos citotóxicos da estreptozocina; o uso com estreptozocina deve ser evitado em pacientes sendo tratados com tumores pancreáticos. A toxicidade da doxorubicina pode aumentar com o uso concomitante de estreptozocina.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Caso ClCr esteja entre 10 - 50 mL/min, deve-se administrar 75% da dose. Caso ClCr seja < 10 mL/min, deve-se administrar 25 a 50% da dose.

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

No caso de comprometimento hepático, não há necessidade de ajuste.

Monitorização:

Monitorizar atentamente a função renal.

Conduta Nutricional

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

ETOPOSÍDEO

Categoria Terapêutica: antineoplásico, derivado da podofilotoxina.

Sinônimos: epipodofilotoxina, VP - 16.

Apresentação Comercial: Vepesid 100 mg/5 mL frasco-ampola injetável.

Indicações: tratamento de tumores testiculares refratários, tratamento do câncer de pulmão de células pequenas.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

Posologia: consultar protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: baixo (10 - 30%).

Pré-medicação:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Diluição: com SG 5% ou SF (0,2 a 0,4 mg/mL).

Estabilidade: em frasco de polivinilcloreto (PVC), após diluição é de 96 horas TA para concentrações de 0,2 mg/mL e de 24 horas TA para concentrações de 0,4 mg/mL. Pode ocorrer precipitação com concentrações > 0,4 mg/mL.

Tempo de Infusão: sob a forma de bôlus (45 - 60 minutos) ou de infusão contínua de 24 horas. Doses mais baixas devem ser administradas por IV secundária por, no mínimo, 30 minutos para minimizar o risco de reações hipotensivas. Doses altas, em que a diluição \leq 0,4 mg/mL não for possível, deve-se considerar a infusão lenta do medicamento não diluído pela infusão de SF, SG 5% ou SGF que estiver em curso ou utilizar o fosfato de etoposídeo.

Estabilidade: soluções diluídas apresentam estabilidade dependente da concentração; soluções mais concentradas possuem tempo menor de estabilidade. Pode ocorrer precipitação com concentrações > 0,4 mg/mL. Em TA, após diluição em SG5% ou SF, em frasco de polivinilcloreto (PVC), a concentração de 0,2 mg/mL e 0,4 mg/mL são estáveis por 96 horas e 24 horas respectivamente. A injeção de etoposídeo, diluída a 10 mg/mL em SF para administração VO, pode ser armazenada por 22 dias em seringas plásticas orais em TA. Misturar com suco de laranja, maçã ou com limonada em uma concentração \leq 0,4 mg/mL e utilizá-la em até 3 horas.

Potencial vesicante/irritante: irritante.

Nota: soluções de etoposídeo de 0,1 - 0,4 mg/mL podem ser filtradas através de um filtro de 0,22 micron sem que ocorra dano ao filtro ou perda importante do medicamento.

Apenas no transplante de medula óssea (TMO): a formulação de etoposídeo contém 30,3% de etanol (v/v), onde 2,4 mg/m² de etoposídeo liberam 45 g/m² IV de etanol. Os efeitos adversos podem aumentar com a administração de etoposídeo em pacientes com clearance da creatinina reduzido.

Reações Adversas:

> 10%

Dermatológicas: alopecia;

Endócrinas e metabólicas: insuficiência ovariana, amenorreia;

Gastrointestinais: náusea ou vômito, anorexia, diarreia, mucosite ou esofagite (com altas doses);

Hematológicas: leucopenia, trombocitopenia, anemia.

1 a 10%

Cardiovasculares: hipotensão arterial;

Gastrointestinais: estomatite, dor abdominal;

Hepáticas: hepatotoxicidade;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica;

Miscelânea: reação anafilática (infusão IV: incluindo calafrios, febre, taquicardia,

broncoespasmo, dispneia).

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Acidose metabólica, alteração do paladar, apneia associada à hipersensibilidade, cefaleia, cegueira (passageira, cortical), cianose, ciclos anovulatórios, constipação, crises convulsivas, diaforese, disfagia, dorsoalgia ou lombalgia, edema facial, edema lingual, eritema, extravasamento (induração, necrose, edema), fadiga, febre, fibrose pulmonar, fraqueza, hepatite, hepatotoxicidade, hiperpigmentação, hipersensibilidade, hipersensibilidade da pele irradiada, hipomenorrea, ICC, infarto do miocárdio, laringoespasmo, mal-estar, necrólise epidérmica tóxica, neurite óptica, perivasculite, pneumonite intersticial, prurido, *rash* cutâneo, *rash* cutâneo maculopapular, síndrome de Stevens-Johnson, sonolência, taquicardia, tosse, tromboflebite, urticária.

Transplante de medula óssea (TMO):

Cardiovasculares: hipotensão arterial (relacionada à infusão).

Dermatológicas: alopecia, lesões cutâneas que parecem a síndrome de Stevens-Johnson.

Endócrinas e metabólicas: acidose metabólica.

Gastrointestinais: mucosite, náusea e vômito graves.

Hepáticas: hepatite.

Miscelânea: intoxicação por etanol, processos malignos secundários.

Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de etoposídeo com natalizumabe e vacinas de vírus vivos. O etoposídeo pode aumentar os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, leflunomida, natalizumabe e vacinas de vírus vivos. Os níveis e efeitos do etoposídeo podem ser aumentados por ciclosporina, dasatinibe, inibidores fortes e moderados da CYP3A4, trastuzumabe e inibidores da glicoproteína P. O etoposídeo pode reduzir os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K e vacinas de vírus inativados. Os níveis e efeitos do etoposídeo podem ser reduzidos por barbituratos, deferasirox, equinácia, fenitoína, indutores fortes da CYP3A4 e indutores da glicoproteína P. Evitar uso de etanol devido à irritação GI. Evitar uso concomitante de erva-de-são-joão devido à redução dos níveis de etoposídeo.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

A bula aprovada pela FDA recomenda administrar 75% da dose caso Clcr for entre 15 - 50 mL/min e considerar maiores reduções da dose caso Clcr for < 15 mL/min. Alguns médicos recomendam a administração de 75% e 50% da dose em casos de Clcr entre 10 - 50 mL/min e Clcr < 10 mL/min, respectivamente. Para casos de hemodiálise e diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), deve-se administrar metade da dose em crianças, porém em adultos não se faz necessária dose suplementar. Em caso de terapia de substituição renal contínua, deve-se administrar 75% da dose tanto em crianças como adultos (Arnoff, 2007). Outro protocolo de ajuste a ser adotado é: se Clcr for de 46 - 60 mL/min, administrar 85% da dose; se Clcr for de 31 - 45 mL/min, administrar 80% da dose; e se Clcr for < 10 mL/min, administrar 75% da dose (Kintzel, 1995).

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

A bula aprovada pela FDA não contém diretrizes para o ajuste da dose no caso de comprometimento hepático. Alguns médicos recomendam a administração da metade da dose caso: bilirrubinas forem de 1,5 - 3 mg/dL ou AST > 3 vezes o limite normal superior (Floyd, 2006); bilirrubinas forem de 1,5 - 3 mg/dL ou AST ou ALT > 180 unidades/L (King, 2001); bilirrubinas forem de 1,5 - 3 mg/dL ou AST > 180 unidades/L (Koren, 1992). Outro protocolo a ser considerado é

se caso as bilirrubinas variarem de 1,5 - 3 mg/dL ou AST de 60 - 180 unidades/L, deve-se administrar metade da dose e se bilirrubinas forem > 3 mg/dL ou AST > 180 unidades/L, evitar o uso de etoposídeo (Perry, 1982).

Donelli, 1998: a disfunção hepática pode reduzir o metabolismo e aumentar a toxicidade do etoposídeo. Doses IV normais de etoposídeo devem ser administradas a pacientes com disfunção hepática (reduções da dose podem acarretar concentrações subterapêuticas); entretanto, ter cuidado na disfunção hepática concomitante (grave) e na disfunção renal, uma vez que o clearance metabólico menor não pode ser compensado pelo clearance renal maior.

Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial, contagem plaquetária e hemoglobina, sinais vitais (pressão arterial), bilirrubinas e provas de função renal.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Anorexia: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas e, incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Mucosite ou Esofagite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

ETOPOSÍDEO (ORAL)

Categoria Terapêutica: antineoplásico, derivado da podofilotoxina.

Sinônimos: epipodofilotoxina, VP - 16.

Apresentação Comercial: Vepesid 50 mg e 100 mg/cápsula.

Indicações: tratamento de tumores testiculares refratários; tratamento do câncer de pulmão de células pequenas; doença de Hodgkin; linfomas malignos (não-Hodgkin); leucemia aguda não-linfocítica.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doenças.

Potencial Emetogênico: moderado a alto.

Pré-medicação:

Granisetrona 2 mg, VO, diariamente ou 1 mg, VO, 2 vezes ao dia, ou ondansetrona 16 - 24 mg, VO, dia.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Preparo/Administração:

As cápsulas devem ser administradas com o estômago vazio.

Doses \leq 400 mg/dia devem ser administradas 1 vez ao dia; doses $>$ 400 mg devem ser divididas em 2 - 4 administrações. Quando necessário, a forma injetável pode ser utilizada para a administração oral.

Devido à má biodisponibilidade, as doses orais devem ter o dobro da quantidade contida na dose IV, arredondadas para o nível mais próximo de 50 mg, administradas 1 vez ao dia.

Estabilidade: armazenar em TA até a data de validade indicada na embalagem.

Reações Adversas:

>10%

Hematológicas: leucopenia, trombocitopenia;

Gastrointestinais: náuseas e vômitos, anorexia;

Dermatológicas: alopecia.

1 a 10%

Hematológicas: leucopenia grave, trombocitopenia grave;

Gastrointestinais: estomatite, diarreia, mucosite/esofagite.

<1%

Reações alérgicas, pneumonia intersticial/fibrose pulmonar, vertigens (ocasionalmente relacionadas a reações alérgicas), toxicidade do sistema nervoso central (sonolência e fadiga), hepatotoxicidade, persistência de sabor, febre, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (um caso fatal foi relatado), erupções, pigmentação, prurido, urticária, dermatite semelhante à causada por radiações, dor abdominal, constipação, disfagia, astenia, indisposição, cegueira cortical temporária e neurite óptica.

Mielosupressão: nadir granulócitos: 7 a 14 dias, nadir de plaquetas 9 a 16 dias; recuperação 20 dias.

Interações Medicamentosas:

Altas doses de ciclosporina (2 mcg/mL) administradas com etoposídeo oral levaram a um acréscimo de 80% na exposição do etoposídeo (AUC), com um decréscimo de 38% no clearance corpóreo total do etoposídeo quando comparado ao etoposídeo isolado.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Caso Clcr $>$ 50 mL/min, a dose administrada deve ser mantida. Se Clcr variar de 15 - 50 mL/min, deve-se administrar 75% da dose. As doses subsequentes devem ser baseadas na tolerância do paciente e nos efeitos clínicos. Não há dados disponíveis em pacientes com Clcr $<$ 15 mL/min, e redução adicional da dose deve ser considerada nesses pacientes.

Monitorização:

O etoposídeo oral deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de varicela, herpes zoster, disfunções hepática e renal.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Anorexia: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no

cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

EXEMESTANO

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor esteroidal da aromatase, agente endócrino-metabólico.

Apresentação Comercial: Aromasin 25 mg/drágea (contém açúcar).

Indicações: tratamento adjuvante no câncer de mama em mulheres na pós-menopausa natural ou induzida, com receptor de estrogênio positivo ou desconhecido, com ou sem tratamento prévio de antiestrogênicos e/ou inibidores não-esteroides da aromatase ou progestagênios.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação: não é necessário.

Preparo/Administração:

Exemestano deve ser administrado preferencialmente após uma refeição.

Estabilidade: armazenar à TA, protegido da luz e umidade.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: hipertensão;
SNC: fadiga, insônia, dor, dor de cabeça, depressão;
Dermatológicas: hiperhidrose, alopecia;
Endócrinas e metabólicas: fogachos;
Gastrointestinais: náusea, dor abdominal;
Hepáticas: aumento de fosfatase alcalina;
Neuromusculares e esqueléticas: artralgia.

1 a 10%

Cardiovasculares: edema, eventos isquêmicos cardíacos (infarto do miocárdio, angina, isquemia do miocárdio), dor torácica;
SNC: tontura, ansiedade, febre, confusão, hipoestesia;
Dermatológicas: dermatite, coceira, erupção cutânea;
Endócrinas e metabólicas: ganho de peso;
Gastrointestinais: diarreia, vômito, anorexia, constipação, aumento de apetite, dispepsia;
Geniturinárias: infecção do trato urinário;
Hepáticas: bilirrubina aumentada;
Neuromusculares e esqueléticas: dor nas costas, dor no membro, osteoartrite, fraqueza, osteoporose, fraturas patológicas, parestesia, síndrome do túnel do carpo;
Oculares: distúrbios visuais;
Renais: creatinina aumentada;
Respiratórias: dispneia, tosse, bronquite, faringite, rinite, sinusite, infecção do trato respiratório superior;
Miscelânea: sintomas parecidos com os da influenza, diaforese, linfodema, infecção.

< 1%

Falência cardíaca, hiperplasia endometrial, gama glutamil transferase aumentada,

neuropatia, osteocondrose, tromboembolismo, transaminases aumentadas, dedos trêmulos, pólipos uterinos.

Interações Medicamentosas:

Indutores da CYP3A4 podem decrescer os níveis e efeitos do exemestano, como, por exemplo, aminoglutetimida, carbamazepina, efavirenz, fosfenitoína, nafcilina, nevirapina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina e rifapentina. Exemestano tem seus níveis plasmáticos aumentados em 40% quando ingerido com alimentos gordurosos. Evitar consumo de erva-de-são-joão devido ao risco de redução dos níveis de exemestano. Evitar consumo de cimífuga e angélica chinesa em pacientes com tumores estrógeno-dependentes.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Quando usado com indutores potentes da CYP3A4 (rifampicina, fenitoína), administrar 50 mg de exemestano uma vez ao dia.

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Não são necessários ajustes posológicos em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Monitorização:

Densidade mineral óssea, anormalidades hematológicas (linfocitopenia).

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

FILGRASTIM

Categoria Terapêutica: fator estimulador de colônias de granulócitos humanos.

Sinônimos: G-CSF.

Apresentação Comercial: Granulokine 30 mcg/0,5mL seringa injetável e 30 mcg/1 mL frasco-ampola injetável.

Indicações: estimulante da produção de granulócitos na neutropenia induzida por quimioterapia; neutropenia crônica severa; mobilização das células progenitoras em pacientes que farão coleta de células progenitoras do sangue periférico.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação: não é necessário.

Preparo/Administração:

Reconstituição: Pronto para uso.

Diluição: SC - pronto para uso. IV - 20 mL de SG 5% para cada 30 MU. Não diluir em SF. Não diluir com solução salina devido ao risco de precipitação.

Estabilidade: SC e IV após diluição é de 24 horas TA.

Tempo de Infusão: IV - 15 - 30 minutos ou IV contínuo.

Obs.: Concentrações entre 5 - 15 mcg/mL devem ser administradas com 0,2 mL de uma solução de albumina humana a 20% (concentração de 2 mg/mL) para prevenir a adsorção em plásticos.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

> 10%

Sistema Nervoso Central: febre;

Dermatológicas: petéquias;

Gastrointestinais: esplenomegalia;

Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina;

Neuromusculares e esqueléticas: dor nos ossos, comumente na lombar, crista ilíaca posterior e esterno;

Respiratórias: epistaxe.

1 a 10%

Cardiovasculares: hiper/hipotensão, depressão do segmento S-T, infarto do miocárdio, arritmias;

Sistema Nervoso Central: dor de cabeça;

Gastrointestinais: náuseas, vômitos, peritonites;

Hematológicas: leucocitoses;

Miscelâneas: reação à transfusão.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais; relatadas com o uso de um único agente ou com a terapia combinada, todos com ocorrência rara)

Síndrome da distrição respiratória aguda, reações alérgicas, alopecia, hemorragia alveolar, artralgia, síndrome de vazamento capilar, hemorragia cerebral, vasculite cutânea, dispneia, edema (facial), eritema nodoso, hematúria, hemoptise, hepatomegalia, reação de hipersensibilidade, reação no local da aplicação, osteoporose, pericardite, proteinúria, psoríase exacerbada, infiltração pulmonar, insuficiência renal, crise de sequestração de células, ruptura esplênica, síndrome Sweet (dermatose febril aguda), taquicardia, trombocitopenia, tromboflebitis, arritmia supraventricular, urticária, chiado.

Interações Medicamentosas:

O filgrastim pode aumentar o efeito tóxico da topotecana. A neutropenia é a toxicidade dose-limitante da topotecana. A administração combinada da topotecana e do filgrastim pode prolongar a duração da neutropenia. É recomendado iniciar a terapia com filgrastim no D6 do ciclo da terapia com topotecana, 24 horas após completar o tratamento com topotecana.

Risco D: Considerar modificação na terapia. (Dominic A., 2008).

O lítio pode potencializar a liberação dos neutrófilos da medula óssea. A maior parte deles aumenta a contagem das células brancas podendo ocorrer com a terapia concomitante com lítio e filgrastim. Pacientes recebendo as duas medicações precisam ser monitorados quanto à contagem de neutrófilos frequentemente.

Casos de neuropatia periférica atípica severa foram reportados com maior frequência em pacientes com linfomas recebendo filgrastim e vincristina em comparação com a vincristina sozinha. A neuropatia periférica foi caracterizada pela constante grave, forte, dor ardente confinada nos pés.

Monitorização:

Contagem total sanguínea com diferencial para o tratamento e duas vezes por semana durante o uso do tratamento filgrastim na neutropenia induzida por quimioterapia (3 vezes por semana seguido de transplante de medula óssea). Para neutropenia crônica severa, monitorizar a contagem total sanguínea com diferencial duas vezes por semana durante o primeiro mês de terapia e por duas semanas seguintes com ajuste de dose, então mensalmente. Na mobilização de células progenitoras do sangue periférico, monitorizar as plaquetas.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

FLUDARABINA

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, antimetabólito (análogo das purinas).

Sinônimos: fosfato de fludarabina.

Apresentação Comercial: Fludara 50 mg/frasco-ampola injetável e 10 mg/comprimido revestido.

Indicações: tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica das células B (LLC); Linfoma não-Hodgkin (LNH).

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/Pré-medicação:

VO: baixo (10 - 30%).

Se necessário:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

IV: Mínimo (< 10%). Pode ser incorporado ao esquema de Baixo Potencial, se necessário:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Via oral

Os comprimidos revestidos podem ser tomados com ou sem alimentos. Engolir o medicamento com um pouco de água. Não mastigar nem triturar.

Armazenamento: TA.

Reconstituição IV: reconstituir com água para injeção na concentração recomendada de 25 mg/mL. Frasco de 50 mg em 2mL.

Diluição: 100 ou 125 mL de SF ou SG 5%.

Estabilidade: após reconstituição é de 8 horas, TA. Após diluição em SF ou SG 5% é estável por 48 horas TA ou 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: no mínimo por 30 minutos.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: edema;

SNC: febre, fadiga, dor, calafrio;

Dermatológicas: rash cutâneo;

Gastrointestinais: náusea ou vômito, anorexia, sangramento gastrointestinal;

Genitourinário: infecção do trato urinário;

Hematológicas: mielossupressão, anemia, neutropenia, trombocitopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, mialgia, parestesia;

Respiratórias: tosse, pneumonia, dispneia, infecção respiratória, rinite;

Miscelânea: infecção, diaforese.

1 a 10%

Cardiovasculares: edema periférico, angina, dor no peito, arritmias, acidente cerebrovascular, taquicardia supraventricular, trombose venosa profunda, flebites, aneurisma, ataque isquêmico transitório;

SNC: enxaqueca, mal-estar, síndrome cerebelar, depressão, comprometimento mental;

Dermatológicos: alopecia, pruridos, seborreia;

Endócrinos e metabólicos: hiperglicemia, aumento do LDH, desidratação;

Gastrointestinais: dor abdominal, estomatite, perda de peso, esofagite, constipação, mucosite, disfagia;

Genitourinário: disúria, hesitação;

Hematológicas: hemorragia, síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda;

Hepática: colelitíase, prova de função hepática anormal, falência do fígado;

Neuromusculares e esqueléticas: dor nas costas, osteoporose, artralgia;

Auditivo: perda da audição;

Renal: hematúria, falência renal, prova de função renal anormal, proteinúria;

Respiratória: bronquite, faringites, pneumonia alérgica, hemoptise, sinusites, epistaxe, hipóxia;

Miscelâneas: síndrome semelhante à gripe, infecção por herpes simples, anafilaxia, síndrome da lise tumora.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais; relatadas com o uso de um único agente ou com a terapia combinada, todos com ocorrência rara)

Síndrome da distrição respiratória aguda, agitação, cegueira, visão turva, fibrose da medula óssea, coma, confusão, diplopia, eosinofilia, vírus Epstein-Barr (EBV) associado à linfoproliferação, reativação da EBV, eritema multiforme, síndrome de Evans, dor nos flancos, anemia hemolítica (autoimune), hemofilia (adquirida), cistite hemorrágica, reativação do herpes zoster, hipercalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocalemia, pneumonite intersticial, acidose metabólica, infecção oportunista, neurite óptica, neuropatia óptica, enzima pancreática anormal, pancitopenia, efusão pericárdica, neuropatia periférica, fotofobia, leucoencefalopatia multifocal progressiva (Lemp), fibrose pulmonar, hemorragia pulmonar, infiltração pulmonar, aflição respiratória, falência respiratória, câncer de pele, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, trombocitopenia púrpura. Também observado síndrome neurológica caracterizada por cegueira cortical, coma e paralisia.

Interações Medicamentosas:

BCG: imunossuppressores podem diminuir o efeito terapêutico da BCG. Risco X: evitar combinação.

Equinacea: pode diminuir o efeito terapêutico dos imunossuppressores. Risco D: Considerar modificação da terapia.

Imatinibe: pode diminuir o efeito de mielossupressão da fludarabina. Imatinibe pode diminuir a concentração sérica da fludarabina. Mais especificamente, imatinibe pode diminuir a formação do metabólito ativo da fludarabina, o F-ara-

ATP. Conduta: diante do risco de comprometimento de resposta da fludarabina, considerar descontinuar a terapia com imatinibe por, pelo menos, 5 dias de antecedência para iniciar a terapia de condicionamento com fludarabina em pacientes com LMC que farão o transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH). Risco D: considerar modificação da terapia.

Leflunomida: imunossupressores podem aumentar o efeito adverso/tóxico da leflunomida. Especificamente, o risco para toxicidade hematológica como, por exemplo a pancitopenia, agranulocitose, e/ou trombocitopenia pode ser aumentada. Considerar não usar dose de ataque de leflunomida em pacientes recebendo outros imunossupressores. Pacientes recebendo a leflunomida e outro imunossupressor, é preciso monitorizar a supressão da medula óssea por pelo menos 1 vez ao mês. Risco D: Considerar modificação da terapia.

Natalizumabe: imunossupressores podem aumentar o efeito adverso/tóxico da natalizumabe. Especificamente, o risco de infecção pode ser aumentada. Risco X: evitar combinação.

Pentostatin: pode aumentar o efeito adverso/tóxico do pentostatin. O pentostatin pode aumentar o efeito adverso/tóxico da fludarabina. Toxicidade pulmonar é uma preocupação específica. Risco X: evitar combinação.

Trastuzumabe: pode aumentar o efeito neutropênico do imunossupressor. Risco C Monitorar a terapia.

Vacinas (inativadas): imunossupressores podem diminuir o efeito terapêutico das Vacinas(inativadas). Risco C: Monitorizar a terapia.

Vacinas(viva): Imunossupressores podem aumentar o efeito adverso/tóxico das vacinas (viva). Pode desenvolver infecção por vacina. Imunossupressor pode diminuir o efeito da vacina (viva). Evitar o uso do vírus da vacina viva com imunossupressor; vacina vivo atenuado não deve ser dado por, pelo menos, 3 meses após o imunossupressor. Risco X: evitar a combinação.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Em adultos, administrar 80% da dose no caso de Clcr 30 - 70 mL/minuto. Se Clcr <30 mL/minuto, administrar a metade da dose para VO e evitar o uso IV.

O protocolo canadense sugere a administração da metade da dose caso Clcr 30 - 70 mL/minuto e contra-indicação quando Clcr <30 mL/minuto.

Clinicamente, pode-se adotar os seguintes protocolos:

Aronoff, 2007:

Crianças:

Clcr 30 - 50 mL/minuto: administrar 80% da dose.

Clcr <30 mL/minuto: não recomendado.

Hemodiálise : administrar 25% da dose.

Diálise Peritoneal Contínua Ambulatorial(CAPD) : não recomendado.

Terapia de diálise contínua e intermitente (CRRT): administrar 80% da dose.

Adultos:

Clcr 10 - 50 mL/minuto: administrar 75% da dose.

Clcr <10 mL/minuto: administrar 50% da dose.

Hemodiálise: administrar após a diálise.

Diálise Peritoneal Contínua Ambulatorial (CAPD): administrar 50% da dose.

Terapia de diálise contínua e intermitente (CRRT): administrar 75% da dose.

Kintzel, 1995:

Clcr 46 - 60 mL/minuto: administrar 80% da dose.

Clcr 31 - 45 mL/minuto: administrar 75% da dose.

Clcr <30 mL/minuto: administrar 65% da dose.

Ajuste de Dose na Toxicidade:

Toxicidade hematológica ou não hematológica (outros, sem ser por neurotoxicidade) considerar adiamento do tratamento ou redução da dosagem.

Hemólise: descontinuar o tratamento.

Neurotoxicidade: considerar adiamento do tratamento ou descontinuar.

Monitorização:

Contagem total sanguínea com diferencial e contagem de plaquetas, AST, ALT, creatina sérica, albumina sérica e ácido úrico.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Anorexia ou perda de peso: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

FLUORURACILA

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, antimetabólito (análogo da pirimidina).

Sinônimos: 5- fluoruracila, 5-FU, FU.

Apresentação Comercial: Fauldfluor 250 mg/5 mL, 500 mg/10 mL e 2,5 g/50 mL injetável.

Indicações: tratamento de carcinomas de mama, cólon, cabeça e pescoço, pâncreas, reto ou estômago; uso tópico no tratamento de queratoses actínicas ou solares e carcinomas basocelulares superficiais.

Fator de Risco na Gravidez: D (injetável) e X (tópico).

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: baixo (10 - 30%).

Pré-medicação:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol

ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Diluição: 50 mL a 1000 mL de SF ou SG5%.

Estabilidade: após diluição é de 72 horas, TA. Quando em bomba infusora LV - Baxter é estável por 7 dias, TA.

Tempo de Infusão: bôlus IV durante 5 a 15 minutos. Doses > 1000 mg/m² geralmente são administradas como infusão contínua.

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

Reações Adversas:

A toxicidade depende da via e da duração da infusão IV.

Cardiovasculares: alterações ungueais, angina, isquemia miocárdica;

Dermatológicas: alopecia, dermatite, fissuras, fotossensibilidade, pigmentações venosas, *rash* cutâneo maculopapular pruriginoso, ressecamento da pele, síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar;

Gastrointestinais: anorexia, diarreia, esfacelamento, esofagofaringite, estomatite, náusea, sangramento, ulceração, vômito;

Hematológicas: agranulocitose, anemia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia;

Mielossupressão: início: 7 - 10 dias, nadir: 9 - 14 dias, recuperação: 21 - 28 dias.

Locais: tromboflebite;

Oculares: alterações visuais, estenose do canal lacrimal, fotofobia, lacrimação.

Respiratórias: epistaxe;

Miscelânea: anafilaxia, perda de unhas, reações alérgicas generalizadas.

Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de fluoruracila com natalizumabe e vacina de vírus vivo. A fluoruracila pode aumentar os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, fenitoína, natalizumabe, substratos da CYP2C9 (alto risco) e vacinas de vírus vivos. Os níveis e efeitos da fluoruracila podem ser aumentados por gencitabina, folinato de cálcio (leucovorina - levoleucovorina), sorafenibe e trastuzumabe. A fluoruracila pode reduzir os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K e de vacinas de vírus inativados. Os níveis e efeitos da fluoruracila podem ser reduzidos por equinácea e sorafenibe.

Evitar o uso concomitante de etanol devido à irritação GI.

Evitar consumo de cimicífuga e angélica chinesa em tumores estrogênio-dependentes.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Administrar a dose após a sessão de hemodiálise.

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Caso bilirrubinas > 5 mg/dL, não utilizar.

Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial e plaquetária, provas de função renal, provas de função hepática.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas,

alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

FLUTAMIDA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antiandrogênio.

Sinônimos: niftolid, 4'- Nitro -3'-Trifluorometilisobutiranilida.

Apresentação Comercial: Eulexin 250 mg/comprimido.

Indicações: como monoterapia ou em combinação com um agonista LHRH no tratamento de câncer de próstata, em pacientes não-tratados anteriormente ou em pacientes que não responderam ou se tornaram resistentes a tratamentos com hormônios. Redução do volume tumoral para melhor controle do tumor e prolongamento do tempo sem doença.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação: não se aplica.

Preparo/Administração:

Geralmente administrar VO em 3 doses divididas. Conteúdo da cápsula pode ser aberto e misturado com molho de maçã, pudim ou alimentos macios. Não é recomendado misturar com bebida.

Caso haja esquecimento de alguma dose, tomar a medicação assim que possível e manter o mesmo horário da ingestão do medicamento até o término do tratamento.

Estabilidade: armazenar em TA.

Reações Adversas:

> 10%

Endócrinas e metabólicas: sensibilidade na mama, galactorreia, ginecomastia, fogachos, impotência, diminuição da libido, alargamento tumoral;

Gastrointestinais: náusea, vômito;

Hepáticas: níveis aumentados, transientes e suaves de AST e LDH.

1 a 10%

Cardiovasculares: edema, hipertensão;

SNC: ansiedade, confusão, depressão, tontura, sonolência, dor de cabeça, insônia, nervosismo;

Dermatológicas: prurido, equimose, fotosensibilidade;

Gastrointestinais: anorexia, aumento do apetite, constipação, diarreia, indigestão, estômago irritado;

Hematológicas: anemia, leucopenia, trombocitopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

Miscelânea: herpes zoster.

< 1%

Descoloração da urina (amarela), falência hepática, hepatite, pneumonite por hipersensibilidade, icterícia, neoplasma maligno de mama em homens, infarto do miocárdio, embolia pulmonar, sulfemoglobinemia, tromboflebite.

Interações Medicamentosas:

No tratamento em combinação com medicamentos anticoagulantes orais, observou-se aumento do tempo de protrombina, sendo recomendável nestes casos o ajuste da dose dos anticoagulantes no início do tratamento ou na

sua manutenção.

Foram relatados casos de aumento das concentrações plasmáticas de teofilina, em pacientes recebendo teofilina juntamente com flutamida. Inibidores da CYP1A2 (como ciprofloxacina, fluvoxamina, cetoconazol, lomefloxacina, ofloxacina e rofecoxibe) e da CYP3A4 (como antifúngicos azoles, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinibe, isoniazida, nefazodona, nicardipina, propofol, inibidores de protease, quinidina, telitromicina e verapamil) podem aumentar os níveis e efeitos de flutamida. Indutores da CYP1A2 (como aminoglutatimida, carbamazepina, fenobarbital e rifampicina) e da CYP3A4 (como aminoglutatimida, carbamazepina, nafcilina, nevirapina, fenobarbital, fenitoína e rifamicinas) podem diminuir os níveis e efeitos da flutamida.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

Monitorização:

Mensuração dos níveis de transaminases séricas deve ser realizada antes do início do tratamento e repetida todo o mês durante os primeiros 4 meses de terapia, e depois periodicamente. Provas de função hepática devem ser checadas nos primeiros sinais ou sintomas de disfunção hepática, como por exemplo, náusea, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia, sintomas gripais, hiperbilirrubinemia, icterícia ou sensibilidade no quadrante superior direito. Outros parâmetros incluem redução tumoral, testosterona/estrógeno e níveis séricos de fosfatases.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

FOLINATO DE CÁLCIO (OU LEUCOVORINA)

Categoria Terapêutica: antídoto, vitamina hidrossolúvel.

Sinônimos: ácido folínico, leucovorina cálcica, 5-formil tetrahidrofolato.

Apresentação Comercial: Legifol CS 50 mg/5 mL ampola injetável.

Indicações: redução da toxicidade e antídoto após terapia com antagonistas do ácido fólico (metotrexato, trimetoprima, pirimetamina) e terapia de resgate seguida de alta dose de metotrexato; tratamento de anemia megaloblástica quando tratamento oral não é possível e tratamento paliativo de carcinoma colorretal em combinação com fluoruracila.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/utilizar com cautela.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação: não é necessário.

Preparo/Administração:

Diluição: diluir em SF ou SG 5%, ambos em água para injetáveis.

Estabilidade: após diluição é de 24 horas, 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: possível de acordo com protocolo individual. Avaliar a presença de turvação ou partículas em suspensão. Não administrar a solução numa taxa maior que 160 mg/minuto. Deve ser administrado IM, IV, push ou infusão IV (15 minutos a 2 horas). Não administrar concomitantemente

ao metotrexato. Iniciar tratamento com folinato no mínimo 40 horas após o início com metotrexato. Como resgate após antagonistas de folato, administrar IV bôlus, IM ou oralmente (exceto na presença de náusea e vômito). Doses > 25 mg devem ser administradas via parenteral. Fluorouracila é dada após a infusão de folinato. O folinato é geralmente administrado injeção IV bôlus ou infusão IV curta de 10 - 120 minutos.

Potencial vesicante/irritante: não é vesicante.

Reações Adversas:

Frequência não definida. Toxicidades (especialmente gastrointestinal) da fluorouracila é maior quando usada em combinação com folinato.

Dermatológicas: *rash*, prurido, eritema, urticária;

Hematológicas: trombocitose;

Respiratórias: chiado;

Miscelânea: reações alérgicas, reações anafiláticas.

Interações Medicamentosas:

O ácido folínico pode aumentar a toxicidade das fluoropirimidinas, como a do 5 - fluoruracila (5-FU). Quando os dois produtos são administrados em conjunto no tratamento paliativo do carcinoma colorretal avançado, a dose de fluoruracila deve ser menor do que aquela usualmente administrada. A terapia combinada ácido folínico/5-FU não deve ser iniciada ou continuada em pacientes que apresentem sintomas de toxicidade gastrointestinal de qualquer gravidade, até que esses sintomas desapareçam completamente. No caso de administração intratecal de metotrexato como terapia local concomitantemente com ácido folínico, a presença do metabólito tetraidrofolato, que se difunde rapidamente no líquido cefalorraquidiano, pode reduzir o efeito antineoplásico do metotrexato. O uso de altas doses de ácido fólico pode antagonizar os efeitos antiepiléticos do fenobarbital, fenitoína e da primidona e aumentar a frequência de convulsões em crianças susceptíveis.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

Monitorização:

Na terapia de alta dose de metotrexato, deve-se monitorizar a concentração sérica de metotrexato onde até a concentração de < 0,05 $\mu\text{mol/mL}$ (a terapia com folinato deve continuar). Com infusões de 4 - 6 horas de alta-dose de metotrexato, valores séricos da droga em excesso de 50 e 1 $\mu\text{mol/mL}$ nas 24 e 48 horas após o início da infusão, respectivamente, são geralmente indício de clearance tardio de metotrexato. Na terapia com fluorouracila, deve-se realizar contagem diferencial completa e plaquetas, provas de função hepática, eletrólitos e cautela em pacientes com diarreia (toxicidade gastrointestinal).

Conduta Nutricional:

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

FOTEMUSTINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante (nitrosureia).

Apresentação Comercial: Muphoran 200 mg/frasco injetável.

Indicações: melanoma maligno; tumores cerebrais malignos primitivos.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:

Mínimo (<10%) até 125 mg/m².

Baixo (10 a 30%) de 150 a 200 mg/m².

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida

10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir frasco de 200 mg com 4 mL de diluente próprio na concentração de 50 mg/mL.

Diluição: diluir em 250 mL a 400 mL de SG 5%.

Estabilidade: após reconstituição e diluição, o uso deve ser imediato.

Tempo de Infusão: infundir durante 1 hora protegido da luz.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

As principais reações adversas são de ordem hematológica. Esta toxicidade é retardada e caracterizada por trombocitopenia e leucopenia em que os níveis mínimos surgem respectivamente 4 a 5 semanas e 5 a 6 semanas após a primeira administração durante tratamento inicial.

A hematotoxicidade pode ser aumentada em caso de quimioterapia anterior e/ou de associação a medicamentos passíveis de induzir toxicidade hematopoiética.

>10%

Gastrointestinais: náuseas e vômitos moderados nas 2 horas que se seguem à administração;

Hepáticas: aumento moderado, transitório e reversível nas transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina.

1 a 10%

SNC: febre;

Gastrointestinais: diarreia, dores abdominais;

Locais: flebite no local da injeção.

<1%

Elevação transitória da ureia, prurido, perturbações neurológicas transitórias e sem sequelas (perturbações da consciência, parestesias, aguesia). Alguns raros casos de toxicidade pulmonar (síndrome da angústia respiratória aguda do adulto) foram observados quando da associação da fotemustina com a dacarbazina. Um aumento da toxicidade hematológica e gastrointestinal pode ser observado em pacientes idosos.

Interações Medicamentosas:

Nenhuma interação foi observada entre fotemustina e compostos que atuam sobre o sistema nervoso central como antiepilépticos, analgésicos, neurolépticos, ansiolíticos e mal de parkinson. Não houve interação com a metoclopramida e não há dados relativos à interação entre antieméticos antagonistas 5HT3. A toxicidade pulmonar (síndrome da angústia respiratória aguda) foi observada após a combinação sequencial da dacarbazina - fotemustina, provavelmente devido à inibição do O6 inibidor alquiltransferase provocado pela alta dose da

dacarbazina. Este modo de combinação deve ser evitado.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Doses padrão da fotemustina em um pequeno número de pacientes com insuficiência renal não resultou em qualquer alteração da ureia ou da creatinina. No entanto, na ausência de uma longa experiência em uma população maior de pacientes, recomenda-se monitorização atenta dos pacientes com função renal comprometida.

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Não há estudos específicos da fotemustina nesta população.

Monitorização:

O tratamento só pode ser considerado quando a contagem de plaquetas e/ou contagem de granulócitos for aceitável, com valores mínimos de 100.000/mm³ e 2000 mm³ respectivamente.

É recomendável não administrar o produto a pacientes que já receberam a quimioterapia nas últimas 4 semanas (ou 6 semanas, no caso de tratamento anterior com um nitrosureia).

O hemograma deve ser realizado com frequência (principlamente antes de cada nova administração) e as doses devem ser ajustadas de acordo com o *status* hematológico.

A tabela a seguir pode ser usada como guia.

Após a dose		Porcentagem da primeira dose para ser administrada em um novo ciclo
Plaquetas (/mm ³)	Granulócitos(/mm ³)	
> 100.000	>2000	100%
100.000 > N > 80.000	2000 > N > 1500	75%
	1500 > N > 1000	50%
N < 80.000	< 1000	Adiamento do tratamento

Um intervalo de 8 semanas após o início do tratamento de indução e 3 semanas após cada ciclo de tratamento é recomendado.

Recomenda-se acompanhar regularmente o teste de função hepática durante ou após o tratamento de indução.

Fotemustina causou atrofia de retina em ratos e descolamento de retina em maçados em concentrações semelhantes às observadas após a infusão da dose terapêutica para os pacientes. A importância deste para os seres humanos é desconhecida. Os exames oftalmológicos devem ser realizados rotineiramente durante o tratamento.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

FULVESTRANTO

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antagonista do receptor para estrogênio.

Apresentação Comercial: Faslodex 250 mg/5 mL seringa injetável.

Indicações: tratamento do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa natural ou induzida, previamente tratadas com terapia endócrina.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação: não é necessário.

Preparo/Administração:

Pronto para uso. Administrar lentamente via IM na região da nádega como dose única ou em 2 doses de 2,5 mL. Não administrar IV.

Estabilidade: conservar entre 2 - 8°C, protegido da luz.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: vasodilatação;

SNC: dor; dor de cabeça;

Endócrinas e metabólicas: fogachos;

Gastrointestinais: náusea, vômito, constipação, diarreia, dor abdominal;

Locais: reação no local da injeção;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, dor óssea, dor nas costas;

Respiratórias: faringite, dispneia.

1 a 10%

Cardiovasculares: edema, dor torácica;

SNC: tontura, insônia, parestesia, febre, depressão, ansiedade;

Dermatológicas: erupção cutânea;

Gastrointestinais: anorexia, ganho de peso;

Geniturinárias: dor pélvica, infecção do trato urinário, vaginite;

Hematológica: anemia;

Neuromusculares e esqueléticas: artrite;

Respiratória: tosse;

Miscelânea: diaforese aumentada.

< 1%

Angioedema, reações de hipersensibilidade, leucopenia, mialgia, trombose, urticária, sangramento vaginal, vertigem.

Interações Medicamentosas:

Não é necessário ajuste de dose em pacientes recebendo inibidores ou indutores da CYP3A4.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Não é recomendado ajuste de dose para pacientes com depuração de creatinina maior do que 30 mL/min. A segurança e a eficácia não foram avaliadas em pacientes com depuração de creatinina menor do que 30 mL/min.

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Não é recomendado ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática categoria A e B de Child-Pugh. O uso do fulvestranto não tem sido avaliado em pacientes com insuficiência hepática categoria C de Child-Pugh. Deve-se ter cautela em pacientes com insuficiência hepática pois a depuração pode ser reduzida.

Monitorização:

Exame rotineiro de sangue, lipídeos plasmáticos, exames ginecológicos periódicos para mudanças endometriais.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

GEFITINIBE

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor da tirosina cinase.

Apresentação Comercial: Iressa 250 mg/comprimido revestido.

Indicações: tratamento do câncer de pulmão não pequenas células após a falha com terapia à base de platina e docetaxel. Tratamento é limitado a pacientes que estão se beneficiando ou se beneficiaram com o tratamento com gefitinibe.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo a baixo.

Pré-medicação:

Se necessário:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Tomar o comprimido aproximadamente à mesma hora cada dia. Pode-se tomar o comprimido com ou sem alimentos.

Para pacientes que tiverem dificuldade em engolir um comprimido, dissolva-o em meio de água. Não devem ser utilizados outros líquidos. Não esmague o comprimido. Agite até que o comprimido se dissolva. Pode demorar até 20 minutos. Beba o líquido imediatamente. Para garantir que bebeu todo o medicamento, volte a encher o copo até o meio com água e beba novamente.

Estabilidade: armazenar os comprimidos em TA.

Reações Adversas:

> 10%

Dermatológicas: rash, acne, pele seca;

Gastrointestinais: diarreia, náusea, vômito.

1 a 10%

Cardiovascular: edema periférico;

Gastrointestinal: anorexia, perda de peso, ulceração na boca;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

Ocular: ambliopia, conjuntivite;

Respiratória: dispneia, doença pulmonar intersticial.

< 1%

Crescimento exagerados dos cílios, angioedema, erosão corneal, epistaxe, eritema multiforme, dor no olho, hematúria, hemorragia, hemorragia ocular, isquemia ocular, pancreatite, necrólise epidermal tóxica, urticária.

Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de gefitinibe com natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Gefitinibe pode aumentar os níveis/ efeitos de: natalizumabe, topotecana, vacinas (vírus vivos) e antagonistas da vitamina K.

Os níveis/ efeitos do gefitinibe podem ser aumentados por: agentes antifúngicos (derivados azole, sistêmico), inibidor (moderado e forte) da isoenzima CYP3A4, dasatinibe e trastuzumabe.

Gefitinibe pode diminuir os níveis/efeitos de: glicosídeos cardíacos, vacinas (vírus vivos e inativados), antagonistas da vitamina K.

Os níveis/efeitos do gefitinibe podem ser diminuídos por: indutor (forte) da isoenzima CYP3A4, deferasirox, equinácea, ervas (indutores da isoenzima CYP3A4), ranitidina, derivados da rifamicina.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Não há necessidade de ajuste de dose.

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Não há necessidade de ajuste de dose.

Ajuste de Dose na Toxicidade:

Considerar interrupção da terapia em qualquer paciente com evidência de descompensação pulmonar ou lesão hepática severa; descontinuar o uso se a toxicidade for confirmada. Pouco tolerada à diarreia ou à reação de pele; pode-se realizar uma breve interrupção da terapia (até 14 dias), seguido de reintroduzido da terapia na dose de 250 mg/dia. Dor nos olhos deve ser prontamente avaliados e a terapia pode ser interrompida baseado em avaliação médica; pode ser reintroduzido após a resolução dos sintomas e alterações oculares.

Monitorização:

Teste de função hepática periódico (tem ocorrido em assintomáticos, aumento das enzimas no fígado).

Conduta Nutricional:

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

GENCITABINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antimetabólito (análogo da pirimidina).

Sinônimos: cloridrato de gencitabina.

Apresentação Comercial: Gemzar 200 mg e 1g/frasco injetável.

Indicações: tratamento do câncer de mama; câncer pulmonar localmente avançado ou metastático de células não-pequenas ou câncer de pâncreas; recorrência do câncer de ovário.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: baixo (10 - 30%).

Pré-medicação:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir com SF na concentração recomendada de 40 mg/mL. Frasco de 200 mg em 5 mL e frasco de 1000 mg em 25 mL.

Diluição: 50 - 500 mL de SF ou SG 5% a uma concentração menor que 0,1 mg/mL. Estabilidade: após reconstituição e diluição é de 24 horas TA. Não refrigerar devido ao risco de cristalização.

Tempo de Infusão: infusão durante 60 minutos, no mínimo.

Nota: foi demonstrado que o prolongamento do tempo de infusão para mais de 60 minutos e a administração mais frequente do que 1 vez por semana aumentam a toxicidade.

Potencial vesicante/irritante: irritante.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: edema periférico, edema;

Dermatológicas: rash cutâneo, alopecia, prurido;

Gastrointestinais: náusea ou vômito, constipação, diarreia, estomatite;

Hematológicas: anemia, leucopenia neutropenia trombocitopenia, hemorragia; a mielossupressão é a toxicidade limitadora da dose;

Hepáticas: aumento de transaminases, aumento da fosfatase alcalina, aumento de bilirrubinas;

Renais: proteinúria, hematúria, aumento de BUN;

Respiratórias: dispneia;

SNC: dor febre, sonolência;

Miscelânea: síndrome similar à gripe, infecção; graus 3 e 4.

1 a 10%

Locais: reações no local da injeção;

Neuromusculares e esqueléticas: parestesia;

Renais: aumento de creatinina;

Respiratórias: broncoespasmo.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais; relatadas com o uso de um único agente ou com a terapia combinada, todos com ocorrência rara)

Anorexia, arritmias, arritmias supraventriculares, aumento de gama-GT, AVC, calafrios, cefaleia, celulite, descamação, diaforese, edema pulmonar, erupções cutâneas bolhosas, fibrose pulmonar, fraqueza, gangrena, hipertensão arterial, ICC, infarto do miocárdio, insônia, insuficiência hepática, insuficiência renal,

insuficiência respiratória, mal-estar, petéquias, pneumonite intersticial, reação anafilactoide, reação hepatotóxica (rara), rinite, SARA, sensibilidade da pele irradiada, sepse, síndrome hemolítico-urêmica, tosse, vasculite periférica.

Interações Medicamentosas:

A gencitabina pode aumentar os níveis e efeitos da fluoruracila. A gencitabina pode aumentar os efeitos pulmonares adversos da bleomicina. Evitar o uso de etanol devido à irritação GI.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Utilizar com cautela pois a gencitabina não foi estudada em pacientes com disfunção renal ou hepática importante.

Ajuste da Dose na Toxicidade:

Câncer de pâncreas:

Toxicidade hematológica:

Contagem absoluta de granulócitos $\geq 1.000 \times 10^6/L$ e contagem plaquetária $\geq 100.000 \times 10^6/L$: administrar 100% da dose completa.

Contagem absoluta de granulócitos entre 500 e $999 \times 10^6/L$ ou contagem plaquetária entre 50.000 e $90.000 \times 10^6/L$: administrar 75% da dose completa.

Contagem absoluta de granulócitos $< 500 \times 10^6/L$ ou contagem plaquetária $< 50.000 \times 10^6/L$: suspender a dose.

Câncer pulmonar de células não-pequenas:

Toxicidade hematológica: consultar diretivas para o câncer de pâncreas. A dose da cisplatina também pode ter de ser ajustada.

Toxicidade não hematológica grave (graus 3 ou 4; excetuando-se alopecia, náusea e vômito): suspender o medicamento ou diminuir a dose em 50%.

Câncer de mama:

Toxicidade hematológica: ajustes baseados na contagem de granulócitos e de plaquetas no dia 8:

Contagem absoluta de granulócitos $\geq 1.200 \times 10^6/L$ e contagem plaquetária $> 75.000 \times 10^6/L$: administrar 100% da dose completa.

Contagem absoluta de granulócitos entre 1.000 e $1.199 \times 10^6/L$ ou contagem plaquetária de 50.000 - $75.000 \times 10^6/L$: administrar 75% da dose completa.

Contagem absoluta de granulócitos entre 700 e $999 \times 10^6/L$ e contagem plaquetária $\geq 50.000 \times 10^6/L$: administrar 50% da dose completa.

Contagem absoluta de granulócitos $< 700 \times 10^6/L$ ou contagem plaquetária $< 50.000 \times 10^6/L$: suspender a dose.

Toxicidade não hematológica grave (graus 3 ou 4; excetuando-se alopecia, náusea e vômito): suspender ou diminuir a dose em 50%. A dose do paclitaxel também pode ter de ser ajustada.

Câncer de ovário:

Toxicidade hematológica: ajustes baseados na contagem de granulócitos e de plaquetas no dia 8:

Contagem absoluta de granulócitos $\geq 1.500 \times 10^6/L$ e contagem plaquetária $\geq 100.000 \times 10^6/L$: administrar 100% da dose completa.

Contagem absoluta de granulócitos entre 1.000 e $1.499 \times 10^6/L$ e/ou contagem plaquetária entre 75.000 e $99.999 \times 10^6/L$: administrar 50% da dose completa.

Contagem absoluta de granulócitos $< 1.000 \times 10^6/L$ e/ou contagem plaquetária $< 75.000 \times 10^6/L$: suspender a dose.

Toxicidade não hematológica grave (graus 3 ou 4; excetuando-se náusea e vômito): suspender ou diminuir a dose em 50%. A dose da carboplatina também pode necessitar de ajuste.

Ajuste da dose para ciclos subsequentes:

Contagem absoluta de granulócitos $< 500 \times 10^6/L$ por mais de 5 dias, contagem absoluta de granulócitos $< 100 \times 10^6/L$ por mais de 3 dias, febre neutropênica, contagem plaquetária $< 25.000 \times 10^6/L$: retardar o ciclo por mais de 1 semana em razão da toxicidade; reduzir a gencitabina para 800 mg/m^2 nos dias 1 e 8. Para a recorrência de qualquer uma das toxicidades citadas acima após redução da dose inicial: administrar 800 mg de gencitabina/ m^2 no dia 1 somente no ciclo subsequente.

Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial e plaquetária (antes de cada dose); funções hepática e renal (antes do início da terapia e depois periodicamente); monitorizar os eletrólitos, incluindo potássio, magnésio e cálcio (quando em terapia combinada com cisplatina).

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente nos intervalos das refeições para auxiliar no funcionamento intestinal.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Mucosite ou Odinofagia: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

GENTUZUMABE OZOGAMICINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, anticorpo monoclonal.

Apresentação Comercial: Mylotarg 5 mg/frasco injetável.

Indicações: tratamento da LMA (Leucemia Mieloide Aguda) CD33 positiva.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo (< 10%).

Potencial Anafilático: médio.

Pré- medicação:

Difenidramina 50 mg, IV.

Paracetamol 750 mg, VO.

Preparo/Administração

Reconstituição: reconstituir o frasco com 5 mL de água estéril para injeção (1 mg/mL).

Nota: preparar em câmara de segurança biológica com a lâmpada fluorescente desligada. Deixar atingir a TA antes da reconstituição.

Diluição: diluir com 100 mL de SF.

Estabilidade: proteger da luz. Após reconstituição é estável por 2 horas TA ou 2 - 8°C. Após diluição, as soluções são estáveis por até 16 horas TA. O tempo máximo decorrido entre a reconstituição inicial e o final da infusão deve ser de 20 horas.

Tempo de Infusão: mínimo 2 horas. Proteger da luz durante a infusão.

Recomenda-se o uso de filtro *in-line* com baixa ligação a proteínas (0,2 - 1,2 micron).

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

Porcentagens estabelecidas em adultos com 60 anos de idade ou mais.

Nota: pode ocorrer um complexo de sintomas pós-infusão (febre, calafrios, hipertensão arterial menos comumente e/ou dispneia) nas primeiras 24 horas após a administração; a incidência de eventos relacionados à infusão diminui com a administração repetida.

> 10%

Cardiovasculares: edema periférico, hipotensão arterial, hipertensão arterial, taquicardia;

Dermatológicas: petéquias, *rash* cutâneo, equimoses;

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia, hiperglicemia;

Gastrointestinais: náusea, vômito, diarreia, anorexia, dor abdominal, constipação, estomatite ou mucosite;

Hematológicas: neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, redução de hemoglobina, leucopenia, anemia;

Hepáticas: provas de função hepática anormais, aumento de LDH, hiperbilirrubinemia;

Locais: reação local;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, dorsalgia ou lombalgia;

Respiratórias: dispneia, epistaxe, tosse, pneumonia;

SNC: febre, calafrios, cefaleia, dor, insônia;

Miscelânea: sepse, febre neutropênica, herpes simples cutânea.

1 a 10%

Dermatológicas: prurido;

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia;

Gastrointestinais: dispepsia, hemorragia gengival;

Geniturinárias: hemorragia vaginal, sangramento vaginal, hematúria;

Hematológicas: hemorragia, coagulação intravascular disseminada;

Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina, aumento de TP e TPT, doença veno-oclusiva (5 a 10%; até 20% em pacientes que apresentam recaída do quadro; maior frequência em pacientes com história prévia de transplante subsequente de células-tronco hematopoéticas);

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, mialgia;

Respiratórias: faringite, rinite, hipóxia;

SNC: ansiedade, depressão, tontura, hemorragia cerebral, hemorragia intracraniana;

Miscelânea: infecção.

< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Anafilaxia, comprometimento renal, edema pulmonar não-cardiogênico, hemorragia GI, hemorragia pulmonar, hepatoesplenomegalia, icterícia, insuficiência hepática, insuficiência renal, insuficiência renal secundária à síndrome de lise tumoral, reações de hipersensibilidade, SARA.

Interações Medicamentosas:

Anticorpos monoclonais podem aumentar o risco de reações alérgicas ao genituzumabe ozogamicina devido à presença de anticorpos antiquméricos humanos. Evitar consumo de etanol devido à irritação GI.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

Monitorização:

Monitorizar os sinais vitais durante e por 4 horas após a infusão. Observar a ocorrência de sinais e sintomas de reação após a infusão. Monitorizar frequentemente eletrólitos, provas de função hepática, hemograma com contagens diferencial e plaquetária. Observar sinais e sintomas de hepatite (ganho de peso, dor no quadrante superior direito do abdome, hepatomegalia, ascite).

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Anorexia: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

Mucosite ou estomatite: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas

(muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Neutropenia: redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

Anemia: aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

GOSSERRELINA

Categoria Terapêutica: agonista do hormônio liberador de gonadotrofina.

Sinônimos: acetato de goserrelina.

Apresentação Comercial: Zoladex 3,6 mg/seringa; Zoladex LA 10,8 mg/seringa.

Indicações: tratamento paliativo de câncer de mama e carcinoma de próstata; tratamento de endometriose, inclusive alívio da dor e reduzindo o tamanho e o número de lesões endometrióticas; agente de afinamento do endométrio no tratamento do sangramento uterino disfuncional.

Fator de Risco na Gravidez: X (endometriose, afinamento do endométrio); D (câncer de mama).

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação: não é necessário.

Preparo/Administração:

Estabilidade: armazenar em TA, protegido da luz. Deve ser dispensado em bolsa com proteção da luz.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

Frequência relatada em homens com carcinoma prostático e mulheres com endometriose em uso do implante de 1 mês:

> 10%

SNC: dor de cabeça, labilidade emocional, depressão, dor, insônia;

Endócrinas e metabólicas: fogachos, disfunção sexual, diminuição das ereções, diminuição da libido, alargamento da mama;

Geniturinárias: sintomas urinários menores, vaginite, dispareunia;

Miscelânea: diaforese, infecção.

1 a 10%

Cardiovasculares: fálência congestiva cardíaca, arritmia, acidente cerebrovascular, hipertensão, infarto do miocárdio, desordem vascular periférica, dor torácica, palpitação, taquicardia, edema;

SNC: letargia, tontura, confusão mental, ansiedade, arrepios, febre, mal-estar,

enxaqueca, sonolência;

Endócrinas e metabólicas: dor na mama, inchaço/sensibilidade mamária, desmenorrea, gota, hiperglicemia;

Gastrointestinais: anorexia, náusea, constipação, flatulência, dispepsia, úlcera, vômito, ganho de peso, xerostomia;

Geniturinárias: insuficiência renal, frequência urinária, obstrução urinária, infecção do trato urinário, hemorragia vaginal;

Hematológicas: anemia, hemorragia;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, densidade mineral óssea diminuída, desordem das juntas, parestesia;

Oftálmicas: ambliopia, olhos secos;

Respiratórias: infecção do trato respiratório superior, doença obstrutiva pulmonar crônica, faringite, bronquite, tosse, epistaxe, rinite, sinusite;

Miscelânea: reações alérgicas;

Não frequente ou de frequência indefinida: apoplexia pituitária.

Interações Medicamentosas:

Não são conhecidas até o momento. Mulheres que fazem uso de goserrelina não devem tomar anticoncepcionais injetáveis e nem pílulas. Durante o tratamento deve ser utilizado um método anticoncepcional não-hormonal.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Não é necessário o ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal ou hepática. Utilizar com cautela.

Monitorização:

PSA; monitorizar níveis séricos de testosterona periodicamente. Monitorizar diminuição de tamanho do tumor primário; sinais clínicos e sintomas de melhoria da endometriose; diminuição das lesões endometriais; glicemia; densidade mineral óssea; obstrução ureteral em homens.

Conduta Nutricional:

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

GRANISETRONA

Categoria Terapêutica: antiemético, antagonista seletivo do receptor de 5 - HT₃.

Apresentação Comercial: Kytril 1 mg/mL e 3 mg/3 mL ampola injetável.

Indicações: profilaxia da náusea e vômito associados com quimioterapia emetogênica e radioterapia (inclusive irradiação corporal total e radiação abdominal fracionada). Profilaxia e tratamento da náusea e vômito pós-operatórios.

Fator de Risco na Gravidez: B.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/utilizar com cautela.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Preparo/Administração:

Diluição: para adultos, diluir a dose apropriada em 20 - 50 mL SF, NaCl 0,18% + SG 4%, SG 5%, solução de Hartmann, lactato de sódio ou manitol. Para crianças, diluir a dose apropriada em 10 - 30 mL dos mesmos diluentes.
Tempo de Infusão: administrar IV *push* por 30 segundos ou infusão de 5 a 10 minutos.

Estabilidade: após diluição é de 24 horas, TA protegido da luz solar. A solução já preparada não deve ser misturada a outras drogas ou soluções.

Potencial vesicante/irritante: não é vesicante.

Reações Adversas:

> 10%

SNC: cefaleia;

Gastrointestinais: constipação;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza.

1 a 10%

Cardiovasculares: hipertensão;

SNC: dor, febre, tontura, insônia, sonolência, ansiedade, agitação, estimulação do SNC;

Dermatológicas: *rash*;

Gastrointestinais: diarreia, dor abdominal, dispepsia, alteração do paladar;

Hepáticas: enzimas hepáticas aumentadas;

Renais: oligúria;

Respiratórias: tosse;

Miscelânea: infecção.

< 1%

Agitação, reações alérgicas, anafilaxia (incluindo hipotensão, dispneia, urticária), angina, arritmias, fibrilação atrial, síndrome extrapiramidal, fogachos, hipotensão, hipersensibilidade, síncope.

Interações Medicamentosas:

A granisetrona pode aumentar o efeito hipotensivo da apomorfina. O fenobarbital pode aumentar o clearance da granisetrona, no entanto, acredita-se que esta alteração não apresente consequências clínicas.

Evitar consumo de erva-de-são-joão devido à diminuição dos níveis de granisetrona.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especial se aplica àqueles pacientes com insuficiência renal ou hepática.

HIDROCORTISONA

Categoria Terapêutica: corticosteroide.

Sinônimos: acetato de hidrocortisona, cortisol.

Apresentação Comercial: Cortisonal 100 mg e 500 mg/frasco-ampola injetável.

Indicações: controle da insuficiência adrenocortical, alívio da inflamação de dermatoses responsivas a corticoide (corticosteroide tópico de potencial baixo e médio); tratamento adjuvante de colite ulcerativa.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/utilizar com cautela.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação: não é necessário.

Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir o conteúdo do frasco com água bacteriostática (não mais que 2 mL). Em casos onde um pequeno volume de administração é desejado, reconstituir de 100 a 3000 mg com 50 mL de SF ou SG 5%.

Diluição: diluir em 500 - 1000 mL de SF, SG 5% ou solução glico-fisiológica quando o paciente não se encontrar em restrição de sódio. As concentrações não devem exceder 1 mg/mL.

Estabilidade: após reconstituição é de 3 dias TA ou 2 - 8°C protegido da luz. A estabilidade da mistura parenteral (Solu-Cortef®) em TA, ou 2 - 8°C é concentração-dependente: para a concentração de 1 mg/mL, a estabilidade é de 24 horas; para a concentração de 2 - 60 mg/mL, a estabilidade é de no máximo 4 horas.

Tempo de Infusão: administrar IM ou IV. Administrar corticosteroide na concentração 50 mg/mL IV bôlus de 30 segundos a vários minutos, dependendo da dose. Administrar a concentração de 1 mg/mL IV infusão intermitente durante 20 a 30 minutos.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

Frequência das reações adversas para a administração sistêmica.

> 10%

SNC: insônia, irritabilidade;

Gastrointestinais: apetite aumentado, indigestão.

1 a 10%:

Dermatológicas: hirsutismo;

Endócrinas e metabólicas: diabetes *mellitus*;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia;

Oculares: catarata;

Respiratórias: epistaxe.

< 1%

Hipertensão, edema, euforia, cefaleia, delírio, alucinação, apreensão, mudanças de humor, acne, dermatite, atrofia da pele, contusão, hiperpigmentação, hipoclameia, hiperglicemia, síndrome de Cushing, retenção de sódio e água, supressão do crescimento ósseo, amenorreia, úlcera péptica, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, pancreatite, gasto muscular, reações de hipersensibilidade, imunossupressão.

Interações Medicamentosas:

Fenobarbital, fenitoína, rifampicina, efedrina e aminoglutatimida podem aumentar a depuração dos corticosteroides, reduzindo seus efeitos terapêuticos, podendo requerer um ajuste na dosagem do corticosteroide. Troleandomicina e cetoconazol podem inibir o metabolismo dos corticosteroides, ocasionando a diminuição da sua depuração. Conseqüentemente, a dose do corticosteroide deve ser titulada para evitar toxicidade. Os corticosteroides podem aumentar a depuração do ácido acetilsalicílico, portanto o ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela em associação com corticosteroide nos casos de hipoprotrombinemia. Os salicilatos podem ter suas concentrações séricas diminuídas ou aumentar o risco de toxicidade durante o uso concomitante com corticosteroides. Os corticosteroides diminuem os efeitos dos anti-coagulantes cumarínicos. Corticosteroides podem aumentar os efeitos hipocômico de anfotericina B, inibidores da anidrase carbônica e diuréticos (de alça e tiazídicos). Também pode ocorrer um aumento na depleção de cálcio com risco de hipocalcemia *osteoporosis*. Contraceptivos orais e estrógenos

podem alterar o metabolismo e a ligação às proteínas, diminuir a depuração e aumentar a meia-vida de eliminação e os efeitos terapêuticos e tóxicos dos corticosteroides; portanto, a dose do corticosteroide deve ser ajustada durante esta associação. Glicosídeos digitálicos podem aumentar a possibilidade de arritmias ou intoxicação digitálica associada à hipocalcemia. Anti-inflamatórios não-hormonais e álcool podem aumentar a incidência ou a gravidade de ulceração gastrointestinal ou hemorragias. Antiácidos e sequestradores da bile podem reduzir a absorção de corticosteroides e, portanto, a administração deve ter intervalo de 2 horas. Antidiabéticos orais e insulina podem aumentar a glicemia e, portanto, deve-se reajustar a posologia do hipoglicemiante, se necessário. Imunossupressores podem aumentar os riscos de infecções e desenvolvimento de linfomas. Bloqueadores neuromusculares despolarizantes podem aumentar os riscos de depressão respiratória por relaxamento prolongado. Os corticosteroides podem suprimir a resposta às vacinas.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

Monitorização:

Pressão sanguínea, peso, glicemia e eletrólitos. Monitorizar os índices de coagulação em pacientes submetidos também à terapia com anticoagulantes. Monitorizar função cardíaca e potassemia em pacientes submetidos também à terapia com anfotericina B e inibidores da anidrase carbônica.

Conduta Nutricional:

Ganho de peso e retenção hídrica: realizar refeições equilibradas e saudáveis em ambiente tranquilo, sem pressa, mastigando bem os alimentos. Evitar frituras, alimentos ricos em gorduras, ricos em açúcar e sal. Preferir alimentos cozidos, assados e grelhados. Consumir hortaliças e frutas diariamente e não esquecer que as dietas deverão ser individualizadas.

HIDROXIUREIA (ORAL)

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antimetabólito.

Sinônimos: hidroxycarbamida.

Apresentação Comercial: Hydrea 500 mg/cápsula.

Indicações: tratamento de melanoma; leucemia mielocítica crônica; câncer de ovário; tratamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; doença falciforme.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: presente no leite materno/ contraindicada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: mínimo a baixo.

Pré-medicação:

Se necessário:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

Preparo/Administração:

Se o paciente preferir ou for incapaz de engolir cápsulas, o conteúdo da cápsula

pode ser transferido para um copo de água e ingerido imediatamente. Algum componente inerte usado como veículo na cápsula pode não se dissolver e assim, flutuar na superfície. Os pacientes devem estar conscientizados quanto à cautela da manipulação do fármaco, não permitindo que o pó entre em contato com a pele e mucosas, evitando inclusive a inalação do pó quando da abertura da cápsula. Para reduzir o risco de exposição à hidroxiureia, os pacientes devem utilizar luvas descartáveis no manuseio do fármaco assim como lavar as mãos antes e depois do contato com o frasco ou cápsulas.

Se o pó se esparramar, limpar imediatamente com uma toalha úmida descartável e desprezado em um recipiente fechado, como um saco plástico, assim como as cápsulas vazias.

Estabilidade: armazenar em TA, evitar calor excessivo. Manter o frasco bem fechado.

Reações Adversas:

Frequência não definida.

Cardiovasculares: edema;

Dermatológicas: alopecia, alterações cutâneas similares às da dermatomiosite, atrofia cutânea, atrofia ungueal, câncer de pele, descamação, eritema facial, eritema periférico, gangrena, hiperpigmentação, pápulas violetas, pigmentação ungueal, rash cutâneo maculopapular, ressecamento da pele, toxicidades vasculíticas cutâneas, ulcerações vasculíticas;

Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia;

Gastrointestinais: anorexia, constipação, diarreia, estomatite, irritação GI e mucosite (potencializadas pela radioterapia), náusea, pancreatite, vômito;

Geniturinárias: disúria (rara);

Hematológicas: citopenias persistentes, eritropoese megaloblástica, hemólise, leucemias secundárias (uso prolongado), macrocitose, mielossupressão (principalmente leucopenia; início: 24 - 48 horas; nadir: 10 dias; recuperação: 7 dias após a suspensão do medicamento; a reversão da contagem leucocitária ocorre rapidamente, mas a da contagem plaquetária pode levar 7 a 10 dias), redução do ferro sérico, trombocitopenia e anemia;

Hepáticas: aumento de enzimas hepáticas, hepatotoxicidade;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, neuropatia periférica;

Renais: aumento de BUN, aumento de creatinina;

Respiratórias: dispneia, fibrose pulmonar, infiltrados pulmonares difusos agudos;

SNC: alucinações, calafrios, cefaleia, crises convulsivas, desorientação, febre, mal-estar, sonolência (relacionada à dose), tontura.

Interações Medicamentosas:

Evitar uso concomitante da hidroxiureia com natalizumabe e vacina de vírus vivos. A hidroxiureia pode aumentar os níveis/efeitos da leflunomida, natalizumabe e vacinas de micro-organismos vivos.

Os níveis/efeitos da hidroxiureia podem ser aumentados por didanosina, trastuzumabe. A hidroxiureia pode diminuir os níveis/efeitos das vacinas de organismos inativados e vivos.

Os níveis/efeitos da hidroxiureia podem ser diminuídos pela equinócea.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Pacientes diagnosticados com anemia falciforme e com $Cl_{cr} < 60$ mL/min ou nefropatia em estágio final devem ter a dose inicial reduzida para 7,5 mg/kg. A dose deve ser titulada até a obtenção da resposta e evitando-se a toxicidade (consultar a dose usual).

Outras indicações:

Clcr 10 - 50 mL/min: administrar 50% da dose normal.

Clcr < 10 mL/min: administrar 20% da dose normal.

Pacientes em hemodiálise devem ter a dose administrada após a sessão de diálise. Não há necessidade de dose suplementar. A hidroxiureia é um composto de baixo peso molecular com alta hidrossolubilidade que pode ser livremente dialisável; no entanto, não foram realizados estudos clínicos que confirmem essa hipótese.

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática

Nenhuma recomendação específica disponível, porém recomenda-se a monitorização para toxicidade da medula óssea em pacientes com insuficiência hepática.

Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial e plaquetas, provas de função renal e função hepática, uricemia.

Pacientes diagnosticados com anemia falciforme devem ser monitorizados a cada 2 semanas. Se ocorrer toxicidade, suspender o tratamento até a recuperação da medula óssea e reiniciar com uma dose menor do que a que produziu a toxicidade (2,5 mg/kg/dia). Se não ocorrer toxicidade nas 12 semanas seguintes, a dose subsequente deve ser aumentada em 2,5 mg/kg/dia. A menor dose de hidroxiureia alternada com eritropoetina pode diminuir a mielotoxicidade e aumentar os níveis de hemoglobina fetal em pacientes que não foram beneficiados pela hidroxiureia isoladamente.

Faixa aceitável: neutrófilos ≥ 2.500 células/mm³, plaquetas ≥ 95.000 /mm³, hemoglobina > 5,3 g/dL e reticulócitos ≥ 95.000 /mm³, se a concentração de hemoglobina for < 9 g/dL.

Faixa tóxica: neutrófilos < 2.000 células/mm³, plaquetas < 80.000/mm³, hemoglobina < 4,5 g/dL e reticulócitos < 80.000/mm³, se a concentração de hemoglobina for < 9 g/dL.

Conduta Nutricional:

Anorexia: ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

Diarreia: evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Mucosite ou Odinofagia: evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena