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, de 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.

# **IDARRUBICINA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antibiótico, antraciclina.

Sinônimos: cloridrato de idarrubicina.

Apresentação Comercial: Zavedos 5 mg e 10 mg/frasco injetável.

Indicações: tratamento de LMA (Leucemia Mieloide Aguda); LLA (Leucemia Linfocítica Aguda).

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: ondansentrona 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 de 5 mg e 10 mg respectivamente com 5 mL e 10 mL de água para injeção (1 mg/mL).

Diluição: diluir com 50 mL de SG 5% ou SF.

Estabilidade: após reconstituição é de 48 horas entre 2 -  $8^{\circ}\text{C}$  ou 24 horas TA.

Após a diluição é de 4 semanas TA, protegido da luz.

Tempo de Infusão: infundir durante 15 minutos.

Potencial vesicante/irritante: vesicante.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: anormalidades eletrocardiográficas passageiras (taquicardia supraventricular, alterações da onda S-T, extrassístoles atriais ou ventriculares); ICC, geralmente assintomática e autolimitada, relacionada à dose. A relativa cardiotoxicidade da idarrubicina em comparação com a da doxorrubicina não está clara. Alguns investigadores não relatam aumento da toxicidade cardíaca com doses orais cumulativas de idarrubicina de até 540 mg/m²; outros relatos

sugerem uma dose IV cumulativa máxima de 150 mg/m2.

Dermatológicas: rash cutâneo, alopecia, sensibilidade da pele irradiada, urticária; Gastrointestinais: náusea ou vômito, diarreia, estomatite, hemorragia GI.

Geniturinárias: alteração da cor da urina (amarelo-escuro);

Hematológicas: mielossupressão, principalmente leucopenia; trombocitopenia e anemia. Os efeitos geralmente são menos graves com a administração oral; Nadir: 10 - 15 dias e recuperação: 21 - 28 dias;

Hepáticas: aumento de transaminases, aumento da fosfatase alcalina, aumento de bilirrubinas;

Locais: estrias eritematosas, necrose tissular no local do extravasamento. Quimioterapia vesicante;

SNC: cefaleia.

#### 1 a 10%

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica;

SNC: crises convulsivas.

< 1% limitadas a reações importantes ou potencialmente letais Hiperuricemia.

#### Interações Medicamentosas:

Evitar uso concomitante da idarrubicina com natalizumabe e vacina de vírus vivos. A idarrubicina pode aumentar os níveis/efeitos da leflunomida, natalizumabe e vacinas (vivos).

Os níveis/efeitos da idarrubicina podem ser aumentados por bevacizumabe, inobidores da glicoproteína P, derivados dos taxanos, trastuzumabe.

A idarrubicina pode diminuir os níveis/ efeitos dos glicosídeos cardíacos, vacinas (inativados) e vacinas (vivos).

Os níveis/efeitos da idarrubicina podem ser diminuídos pela equinácea, glicosídeos cardíacos e indutores da glicoproteína-P.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

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

Hemodiálise: é improvável haver remoção significativa do medicamento baseando-se em suas características fisioquímicas.

Diálise peritoneal: é improvável haver remoção significativa do medicamento baseando-se em suas características fisioquímicas.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

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

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

#### Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial, contagem plaquetária, função cardíaca, eletrólitos séricos, creatinina, ácido úrico, AST, ALT, bilirrubinas, sinais de extravasamento.

#### **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.

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.

# **IFOSFAMIDA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante (nitrogênio mostarda).

Sinônimos: isofosfamida.

Apresentação Comercial: Holoxane 0,5 g, 1 g e 2 g/frasco injetável.

Indicações: carcinoma brônquico de células pequenas; carcinoma de ovário; carcinoma de mama; tumores de testículo (seminoma, teratoma, terato-carcinoma); sarcoma de partes moles (leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma e condrossarcoma); carcinoma de endométrio; carcinoma de rim hipernefroide; carcinoma de pâncreas; linfomas malignos.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: presente no leite materno/ contraindicado.

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: ondansentrona 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 de 500 mg de ifosfamida em 13 mL de água bidestilada, 1000 mg de ifosfamida em 25 mL de água bidestilada e 2000 mg de ifosfamida em 50 mL de água bidestilada até a concentração de 50 mg/mL.

Diluição: diluir com 50 a 1000 mL de SF ou SG 5 %(até a concentração final de 0,6 - 20mg/mL) para infusão.

Estabilidade: após reconstituição é de 21 dias 2 - 8°C. Após diluição é estável por 7 dias TA ou 6 semanas 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: infusão IV ao longo de 30 minutos até várias horas ou infusão contínua ao longo de 5 dias.

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

#### Reações Adversas:

> 10%

Dermatológicas: alopecia;

Endócrinas e metabólicas: acidose metabólica;

Gastrointestinais: náusea e vômito, podendo ser mais comuns com doses mais altas ou infusão sob a forma de bôlus;

Hematológicas: mielossupressão (início: 7 - 14 dias; nadir 21 - 28 dias; recuperação: 21 - 28 dias), leucopenia, trombocitopenia;

Renais: hematúria:

SNC: toxicidade do SNC ou encefalopatia (incluindo sonolência, agitação, confusão mental, delírio, alucinações, psicose depressiva, incontinência, paralisia, diplopia, afasia ou coma).

#### 1 a 10%

Hepáticas: aumento de bilirrubinas, disfunção hepática, aumento de transaminases;

Locais: flebite:

Renais: comprometimento renal;

SNC: febre:

Miscelânea: infecção.

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

Acidose, acidose tubular renal, anemia, anorexia, aumento de BUN, aumento de creatinina, cardiotoxicidade, coagulopatia, constipação, dermatite, diarreia, estado de mal epilético não convulsivo, esterilidade, estomatite, estrias e sulcos ungueais, fadiga, fibrose pulmonar, hiperpigmentação, hipertensão arterial, hipotensão arterial, insuficiência renal aguda, insuficiência renal crônica, malestar, necrose tubular aguda, osteodistrofia renal, polineuropatia, proteinúria, reação alérgica, sialorreia, síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético, síndrome de Fanconi.

# Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de ifosfamida com natalizumabe, pimecrolimo, tacrolimo (Tópico) e vacinas (BCG e vírus vivos).

A ifosfamida pode aumentar os níveis e efeitos de antagonistas da Vitamina K, leflunomida, natalizumabe e vacinas (vírus vivos).

Os níveis e efeitos da ifosfamida podem ser aumentados por dasatinibe, inibidores fortes e moderados da CYP2A6, da CYP2C19 e da CYP3A4, pimecrolimo, tacrolimo (Tópico) e trastuzumabe.

Evitar consumo de erva-de-são-joão devido à diminuição dos níveis da Ifosfamida.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Experiência limitada no comprometimento renal. Várias recomendações publicadas incluem reduções da dose entre 20 e 30% no comprometimento renal importante. Consultar protocolos individuais.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Embora não haja diretrizes específicas por parte do fabricante, é possível que ajustes da dose sejam indicados em hepatopatias. Uma sugestão da literatura: AST > 300 ou bilirrubinas > 3 mg/dL, diminuir a dose da Ifosfamida em 75%.

#### Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial, hemoglobina e contagem plaquetária; débito urinário, urinálise (antes de cada dose), provas das funções 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).

# **IMATINIBE (ORAL)**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor da proteína tirosino-cinase. Sinônimos: mesilato de imatinibe

Apresentação Comercial: Glivec 100 mg e 400 mg/comprimido revestido Indicações: Tumor Estromal Gastrointestinal, Leucemia Mieloide Crônica (LMC) - cromossomo Philadelphia- Positivo (Ph+), Leucemia Linfoide Aguda (LLA) - cromossomo Philadelphia- Positivo(Ph+).

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

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.

Não é necessário utilizar antieméticos diariamente.

#### Preparo/Administração:

Tomar o comprimido durante uma refeição e um copo grande de água para evitar irritação gastrointestinal.

Pacientes com dificuldade para deglutir os comprimidos revestidos, os comprimidos podem ser dissolvidos em um copo de água ou suco de maçã. O número de comprimidos necessários deverá ser colocado num volume apropriado de bebida (aproximadamente 50 mL para um comprimido de 100 mg e 200 mL para um comprimido de 400 mg) e misturar com o auxílio de uma colher. Estabilidade: a suspensão deve ser usada imediatamente após a diluição. Os comprimidos devem ser armazenados em temperatura inferior a 30°C. Proteger da umidade.

# Reações Adversas:

#### > 10%

Cardiovasculares: edema, retenção de fluído, edema facial, dor no peito;

SNC: fadiga, febre, dor de cabeça, tontura, insônia, depressão, ansiedade, calafrios; Dermatológicas: *rash* cutâneo, alopecia, prurido;

Endócrinas e metabólicas: hipocalemia;

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

Hematológicas: hemorragia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia;

Hepáticas: aumento da ALT, hepatotoxicidade;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, dor na junta, căimbras musculares, mialgia, fraqueza, dor músculoesquelético, rigidez, dor nos ossos;

Ocular: edema periorbital, aumento da lacrimação dos olhos;

Renais: aumento da creatinina sérica;

Respiratórias: nasofagite, tosse, dispneia, infecção do trato respiratório superior, dor laringofaríngeo, rinite, faringite, pneumonia, sinusite;

Miscelânea: transpiração noturna, infecção sem neutropenia, influenza, diaforese. 1 a 10%

Cardiovasculares: rubor;

SNC: hemorragia cerebral, hipoestesia;

Dermatológicas: pele seca, eritema, reação de fotossensibilidade;

Endócrinas e metabólicas: hiperglicemia, hipocalemia, decréscimo da albumina; Gastrointestinais: flatulência, estomatite, mucosite, perda de peso, hemorragia gastrointestinal, distensão abdominal, gastrite, refluxo gastroesofágico, ulceração na boca, xerostomia, distúrbio no paladar;

Hematológicas: linfopenia, neutropenia febril, pancitopenia;

Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina, aumento do AST, aumento da bilirrubina:

Neuromusculares e esqueléticas: dor nas costas, dor nos membros, neuropatia periférica, inchaço das articulações, parestesia;

Ocular: visão embaçada, conjuntivite hemorrágica, conjuntivite, olhos secos, edema nas pálpebras;

Respiratórias: epistaxe.

< 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 de Sweet's (Dermatose Neutrófica Febril Aguda), aumento da amilase, choque anafilático, angina, angioedema, anemia aplásica, arritmia, ascite, fibrilação atrial, necrose avascular, blefarite (inflamação das pálpebras), aumento das mamas, erupções bolhosas, parada cardíaca, insuficiência cardíaca, tamponamento cardíaco, choque cardiogênico, catarata, celulites, confusão, aumento dos níveis de CPK (creatinofosfoquinase), colites, confusão, edema cerebral, queilites, ICC (Insuficiência Cardíaca Congestiva), desidratação, diverticulite, disfagia, embolismo, eosinofilia, eritema multiforme, esofagites, exantema pruriginoso, dermatite esfoliativa, infecção fúngica, úlcera gástrica, gastroenteritis, obstrução gastrointestinal, perfuração gastrointestinal, glaucoma, perda auditiva, hematoma, hematemese, hematúria, anemia hemolítica, hemorragia no corpo lúteo, hemorragia no cisto ovariano, insuficiência hepática, necrose hepática, hepatite, herpes simples, herpes zoster, hipercalemia, hipercalcemia, hiperuricemia, hiper/hipotensão, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, doença inflamatória intestinal, doença pulmonar intersticial, pneumonite intersticial, aumento da pressão intracraniana, icterícia, aumento do LDH, disfunção do ventrículo esquerdo, vasculite leucocitoclástica, diminuição da libido, líquen plano, ceratose liquenoide, linfoadenopatia, edema macular, melena, diminuição da memória, dor de cabeça, miopatia, neurite óptica, palpitação, pancreatite, pericardite, petéquia, efusão pleural, dor pleurítica, fibrose pulmonar, hemorragia pulmonar, hipertensão pulmonar, rash pustular, fenômeno de Raynaud, falência respiratória, infecção do trato respiratório inferior, hemorragia na retina, rabdomiólise, hemorragia escleral, convulsão, sepse, disfunção sexual, alteração na pigmentação da pele, sonolência, síndrome de Stevens-Johnson, síncope, taquicardia, trombocitemia, trombose, necrólise epidérmica tóxica, tremor, GIST, necrose tumoral, infecção do trato urinário, urticária, rash vesicular, hemorragia vítrea, vertigem.

# Interações Medicamentosas:

Evitar uso concomitante do imatinibe com natalizumabe, vacina (vivos), alfuzosina, dronedarona, eplerenona, everolimo, halofantrina, nilotinibe, nisoldipina, ranolazina, rivaroxaban, salmeterol, silodosina, tioridazina, tolvaptano. O imatinibe pode aumentar os níveis/efeitos da paracetamol, almotriptano, alosetrona, ciclesonida, colchicina, ciclosporina, substratos CYP2D6, substratos CYP3A4, dronedarona, dutasterida, epleronona, everolimo, fentanila, fesoterodina, halofantrina, ixabepilona, leflunomida, maraviroque, natalizumabe, nebivolol, nilotinibe, nisoldipina, paricalcitol, pimecrolimus, ranolazina, rivaroxaban, saxagliptina, salmeterol, silodosina, sinvastatina, sorafenibe, tadalafil, tamoxifeno, tioridazina, tolvaptano, topotecana, antagonistas da vitamina K, vacinas (vivos), varfarina.

Os níveis/efeitos do imatinibe podem ser aumentados por agentes antifúngicos (derivados azole, sistêmicos), inibidores do CYP3A4 (forte e moderado), dasatinibe, lanzoprazol, inibidores da glicoproteína P, trastuzumabe.

O imatinibe pode diminuir os níveis/ efeitos dos glicosídeos cardíacos, codeína, prasugrel, tramadol, vacinas (inativados e vivos), antagonistas da vitamina K.

Os níveis/efeitos do imatinibe podem ser diminuídos por indutores CYP3A4, deferasirox, equinácea, peguinterferon alfa-2b, indutores da glicoproteína - P, derivados da rifampicina, erva-de-são-joão.

Evitar uso do etanol.

Os alimentos podem reduzir a irritação gastrointestinal. Evitar ingerir suco de toranja (grapefruit) por aumentar a concentração plasmática do imatinibe.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Comprometimento leve (CI 40 - 59 mL/minuto) - dose máxima recomendada: 600 mg.

Comprometimento moderado (Cl 20 - 39 mL/minuto) - iniciar com a dose reduzida em 50%; dose pode ser aumentada se tolerada; dose máxima recomendada: 400 mg.

Comprometimento severo (Cl <20 mL/minuto) - use com cautela; a dose de 100 mg/dia tem sido tolerada em comprometimento severo.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Comprometimento de leve a moderado - não há necessidade de ajuste.

NCCN - Guideline sarcomas de partes moles (v.2.2009) - GIST: reduzir a dose para 25% a 50%.

Hepatotoxicidade (durante a terapia) ou outras reações adversas não-hematológicas: parar o tratamento até resolver a toxicidade; pode retornar se apropriado (dependendo da gravidade do evento adverso).

NCCN - Guideline sarcomas de partes moles (v.2.2009) - GIST: edema superficial: tratar com cuidados, diuréticos ou redução da dose.

Se houver elevação da bilirrubina > 3 vezes acima do limite normal ou transaminases > 5 vezes o limite normal ocorrer, parar o tratamento até que a bilirrubina seja < 1,5 vezes o limite normal e as transaminases < 2,5 vezes o limite normal. Retornar com dose reduzida como a seguir:

Crianças ≥ 2 anos

Se dose atual 260 mg/m²/dia, reduzir a dose para 200 mg/m²/dia.

Se dose atual 340 mg/m²/dia, reduzir a dose para 260 mg/m²/dia.

Adultos

Se dose atual 400 mg, reduzir a dose para 300 mg.

Se dose atual 600 mg, reduzir a dose para 400 mg.

Se dose atual 800 mg, reduzir a dose para 600 mg.

# Ajuste de dose na Toxicidade:

Leucemia mieloide crônica (dose incial 400 mg/dia em adultos ou 260 -340 mg/m²/dia em criança), mastocitose sistemático agressivo, síndrome mielodisplásica e síndrome hipereosinofílica/leucemia eosinofílica crônica (dose inicial de 400 mg/dia, ou GIST (com dose inicial 400 mg): se a contagem absoluta de neutrófilos < 1 x 10°/L e/ou plaquetas < 50 x 10°/L: aguardar até que a contagem absoluta de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9 / L$  e plaquetas  $\geq 75 \times 10^9 / L$ ; retomar o tratamento com a dose inicial original. Para neutropenia recorrente ou trom-bocitopenia, aguardar até a recuperação e reinstituir o tratamento com a dose reduzida conforme abaixo:

Crianca ≥ 2 anos

Se a dose inicial 260 mg/m<sup>2</sup>/dia, reduzir a dose para 200 mg/m<sup>2</sup>/dia.

Se a dose inicial 340 mg/m<sup>2</sup>/dia, reduzir a dose para 260 mg/m<sup>2</sup>/dia.

Adultos: se a dose inicial 400 mg, reduzir a dose para 300 mg.

Leucemia mieloide crônica (fase acelerada ou crise blástica) e leucemia linfoide aguda Ph+: (dose inicial 600 mg): se contagem absoluta dos neutrófilos  $< 0.5 \times 10^{9}$ /L e/ou plaquetas  $< 10 \times 10^{9}$ /L, estabelecer se a citopenia está relacionado à leucemia (biópsia ou aspirado da medula óssea). Se não for relacionado à leucemia, reduzir a dose para 400 mg. Se a citopenia persistir por mais de 2 semanas, promover uma nova redução da dose para 300 mg. Se a citopenia persistir por 4 semanas e ainda não estar relacionado com a leucemia, aguardar o tratamento até que a contagem absoluta de neutrófilos ≥ 1 x 109/L e plaquetas  $\geq 20 \times 10^9$ /L, então retomar o tratamento com 300 mg.

Mastocitose sistemático agressivo associado à eosinofilia e síndrome hipereosinofílica/leucemia eosinofílica crônica com rearranjo FIP1L1 - PDGFR (dose inicial 100 mg/dia): se a contagem absoluta de neutrófilos < 1 x 10<sup>9</sup>/L e plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L; retomar o tratamento com a dose prévia.

DFSP (dermatofibrossarcoma protuberans): Se a contagem absoluta de neutrófilos < 1 x  $10^9/L$  e/ou plaquetas <  $50 \times 10^9/L$ , aguardar até a contagem absoluta de neutrófilos  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  e plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/L$ ; retomar o tratamento com a dose reduzida de 600 mg/dia. Se ocorrer a diminuição dos neutrófilos ou plaquetas, aguardar até a recuperação, e reinstituir o tratamento com a dose reduzida para 400 mg/dia.

# Monitorização:

Contagem sanguínea completa (semanal no primeiro mês, quinzenal no segundo mês, então periodicamente depois disso), teste de função hepática (basal e mensalmente ou como indicação clínica; mais frequentemente (pelo menos semanal) em pacientes com insuficiência hepática moderada para severa (Ramanathan, 2008), função renal, eletrólitos sérico (incluindo cálcio, fósforo, potássio e nível de sódio); teste de função da tireoide (em pacientes que realizaram tireoidectomia); fadiga, peso, e edema/estado líquido; considerar ecocardiograma e nível de troponina sérica em pacientes com síndrome hipereosinofílica/leucemia eosinofílica crônica, e em pacientes com síndrome mielodisplásica ou mastocitose sistemático agressivo com alto nível de eosinofilia; em pacientes pediátricos também monitorizar a glicose sérica e albumina.

Monitorizar os sinais/sintomas da insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com risco de falência cardíaca ou pacientes com doença cardíaca preexistente. No Canadá, a avaliação inicial da ejeção da fração ventricular esquerda é recomendada para iniciar a terapia com imatinibe em todos os pacientes que possuem doença cardíaca conhecidas subjacentes ou em pacientes idosos.

#### 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.

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.

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

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.

# INFLIXIMABE

Categoria Terapêutica: agente bloqueador do fator de necrose tumoral (FNT), agente gastrointestinal, miscelânea, anticorpo monoclonal, antirreumático, modificador da doença.

Sinônimos: infliximabe recombinante.

Apresentação Comercial: Remicade 100 mg/frasco injetável.

Indicações: tratamento de artrite reumatoide; tratamento da doença de Crohn; tratamento da artrite psoriásica; tratamento da placa psoriásica; tratamento da espondilite ancilosante; tratamento e manutenção da cicatrização da colite ulcerativa.

Fator de Risco na Gravidez: B.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: baixo.

Potencial Anafilático: alto.

Pré-medicação: (90 minutos antes da infusão).

Difenidramina 50mg, IV.

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

Paracetamol 750 mg, VO.

# Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir com 10 mL de água estéril para injeção. Girar o frasco delicadamente para dissolver o pó; não agitar. Repousar a solução por 5 minutos.

Diluição: 250 mL de SF até a concentração final de 0,4 - 4 mg/mL.

Estabilidade: 3 horas TA ou 24 horas entre 2°C e 8°C.

Tempo de Infusão: Mínimo de 2 horas. Utilizar filtro in-line de ligação baixa a proteínas (≤ 1,2 micron). Suspender temporariamente ou reduzir a taxa de infusão quando houver reações relacionadas à infusão. Anti-histamínicos (anti-H1 e/ou anti-H2), paracetamol e/ou corticosteroides podem ser utilizados para o tratamento das reações. A infusão pode ser reiniciada em uma taxa mais baixa a partir da resolução dos sintomas leves a moderados.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

#### Nota:

Tratamento de reações relacionadas à infusão: medicamentos para o tratamento de reações de hipersensibilidade devem estar disponíveis para o uso imediato. Foi publicado um protocolo para o tratamento de reações agudas relacionadas à infusão, bem como da terapia profilática para infusões repetidas (Cheifetz, 2003). Recomenda-se a redução da taxa de infusão para 10 mL/hora (reações leves a moderadas) ou uma interrupção de 20 minutos na infusão (reações moderadas a graves). Monitorizar os sinais vitais a cada 10 minutos até eles normalizarem. A administração do tratamento sintomático adequado (paracetamol e difenidramina, bem como de hidrocortisona e epinefrina para reações graves) deve ser instituída (consultar a política institucional, quando disponível). Após o tratamento inicial, a infusão pode ser reinstituída a 10 mL/hora; em seguida, aumentada para intervalos de 15 minutos, conforme tolerado (primeiro para 20 mL/hora, em seguida, 40 mL/hora, 80 mL/hora até terminar).

No início da infusão, pode-se considerar uma dose de teste (infusão a 10 mL/hora por 15 minutos). Quando tolerado, a infusão pode ser completada ao longo de 3 horas para pacientes com reações leves. Para pacientes com reações prévias moderadas a graves, a infusão pode ser aumentada para intervalos de 15 minutos, confome tolerado, até terminar (primeiro a 20 mL/hora, em seguida, 40 mL/hora depois 100 mL/hora e, por fim, 125 mL/hora até terminar). Recomenda-se taxa máxima de 100 mL/hora em pacientes que já sofreram reações graves anteriormente. Em pacientes com rubor cutâneo, pode-se considerar a administração de ácido acetilsalicílico (Becker, 2004).

#### Reacões Adversas:

Exceto quando citado, as porcentagens relatadas referem-se a adultos com artrite reumatoide:

#### > 10%

Gastrointestinais: dor abdominal, náusea, diarreia;

Hepáticas: aumentos das enzimas hepáticas, aumento de ALT (risco maior com o

uso concomitante de metotrexato);

Hematológicas: anemia;

Locais: reações infusionais;

Respiratórias: infecção de vias aéreas superiores, sinusite, faringite, tosse;

SNC: cefaleia;

Miscelânea: desenvolvimento de anticorpos antinucleares, infecção, desenvolvimento de anticorpos contra DNA de dupla-hélice; pacientes com doença de Crohn com doença fistulizante; desenvolvimento de novo abscesso.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: hipertensão arterial;

Dermatológicas: *rash* cutâneo, prurido; Hematológicas: leucopenia, neutropenia;

Gastrointestinais: dispepsia, sangue nas fezes;

Geniturinárias: ITU;

Neuromusculares e esqueléticas: dorsalgia e lombalgia, artralgia, fratura óssea;

Respiratórias: bronquite, rinite, dispneia;

SNC: fadiga, dor, febre, rubor;

Miscelânea: monilíase, infecção viral, infecção bacteriana, anticorpos contra o infliximabe.

# < 1%

Abscesso, anemia, anemia hemolítica, arritmia, aumento da diaforese, bradicardia, câncer de mama, carcinoma basocelular, celulite, colecistalgia, colecistite, colelitíase, confusão mental, constipação, crises convulsivas, derrame pleural, desidratação, distúrbios tendinosos, doença do soro, edema, edema pulmonar, embolia pulmonar, estenose intestinal, hemorragia GI, hepatite, hérnia de disco, hipotensão arterial, íleo paralítico, infarto cerebral, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, insuficiência circulatória, insuficiência renal, insuficiência respiratória, irregularidade menstrual, leucopenia, linfadenopatia, linfoma, litíase renal, meningite, mialgia, neurite, neuropatia periférica, obstrução intestinal, pancitopenia, pancreatite, parada cardíaca, perfuração intestinal, peritonite, pleurisia, processos malignos, proctalgia, reação alérgica, reações de hipersensibilidade, SARA, sepse, síncope, síndrome similar ao lúpus, taquicardia, tentativa de suicídio, tontura, trombocitopenia, tromboflebite (profunda), ulceração.

Os seguintes eventos adversos foram relatados em crianças com doença de Crohn e foram observados mais frequentemente em crianças do que em adultos: Interações Medicamentosas:

# Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de infliximabe com abatacepte, anacinra, canaquinumabe, certolizumabe pegol, natalizumabe, rilonacepte, vacina BCG, vacinas (vírus vivos).

O infliximabe pode aumentar os níveis e efeitos de abatacepte, anacinra, canaquinumabe, certolizumabe pegol, leflunomida, natalizumabe, rilonacepte, vacinas (vírus vivos).

Os níveis e efeitos do infliximabe podem ser aumentados por abciximabe, trastuzumabe.

O infliximabe pode reduzir os níveis e efeitos de vacina BCG, vacinas (vírus inativados), vacinas (vírus vivos).

Os níveis e efeitos do infliximabe podem ser reduzidos por equinácea.

Fitoterápicos e suplementos nutricionais: a equinácea pode diminuir o efeito terapêutico do infliximabe.

Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

Nenhum ajuste específico é recomendado.

Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

Nenhum ajuste específico é recomendado.

# Monitorização:

Durante a infusão, se for notada alguma reação, monitorizar os sinais vitais a cada 10 minutos até normalizar. Melhora dos sintomas; sinais de infecção; provas de função hepática (suspender se os valores forem > 5 vezes o limite superior normal); realizar e ler o teste de PPD antes do início da terapia. Em pacientes de psoríase com história de fototerapia, deve-se observar a ocorrência de câncer de pele não-melanoma.

# 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).

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.

# **IPILIMUMABE**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, anticorpo monoclonal.

Apresentação Comercial: Yervoy® 50 mg/10 mL e 200 mg/40 mL frasco injetável (5 mg/mL).

Indicações: melanoma irressecável ou metastático.

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

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: Iorazepam 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: deixar por 5 minutos em temperatura ambiente antes da preparação.

Diluição: SF ou SG 5%, em concentração de 1 mg - 2 mg/mL. Utilizar filtro de baixa ligação às proteínas. Homogeneizar gentilmente a bolsa. Não agitar.

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

Tempo de infusão (IV): infundir em 90 minutos. Não administrar como push ou bôlus.

#### Reacões Adversas:

#### > 10%

Sistema Nervoso Central: fadiga, febre, dor de cabeça;

Dermatológicas: pruridos, rash, dermatites;

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

Hematológicas: anemia;

Respiratórias: dispneia e tosse.

#### 1 a 10%

Dermatológicas: urticária, vitiligo;

Endócrinas e metabólicas: hipopituitarismo, hipotiroidismo, hipofisite, insuficiência adrenal;

Gastrointestinais: colite, enterocolite, perfuração intestinal;

Hematológicas: eosinofilia;

Hepáticas: hepatotoxicidade, aumento da ALT;

#### Renais nefrite.

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

Síndrome do desconforto respiratório, angiopatia, artrite, aumento da AST, aumento da bilirrubina, blefarite, conjuntivite, diminuição da corticotrofina, síndrome de Cushing, episclerite, eritema multiforme, esofagite, úlcera gastrointestinal, síndrome de Guillain - Barre, anemia hemolítica, insuficiência hepática, hepatite (imunomediada), hipogonadismo, hipertireoidismo, reação à infusão, irite, vasculite leucocitoclástica, meningite, miastenia gravis, mieolofibrose, miocardite, neuropatia (sensorial e motor), pancreatite, pericardite, peritonite, pneumonite, polimialgia reumática, psoríase, insuficiência renal, esclerite, sepse, arterite temporal, tireoidite (autoimune), TSH aumentado, uveíte, síndrome de vazamento vascular, vasculite.

# Interações Medicamentosas:

Ipilimumabe pode aumentar os níveis/efeitos anticoagulantes dos antagonistas da Vitamina K.

Ipilimumabe pode diminuir a absorção dos glicosídeos cardíacos, como a digoxina oral (exceção: digitoxina).

# Ajuste de Dose na Insuficiência Hepática e Renal:

Descontinuar permanentemente terapia com ipilimumabe caso níveis de AST ou ALT estejam 5 vezes maiores comparados ao LSN (limite superior ao normal) ou nível de bilirrubina for 3 vezes maior que o LSN.

# Ajuste de Dose por Toxicidade:

Para o caso de Reações Adversas moderadas imunomediadas ou endocrinopatia

sintomática, deve-se suspender a dose programada. Pacientes com resolução parcial ou completa de Reações Adversas (grau 0 a 1) e que estão recebendo menos que 7,5 mg/dia de prednisona ou equivalente, podem reiniciar com a dose de 3 mg/kg IV a cada 3 semanas até administração das 4 doses planejadas ou 16 semanas após a primeira dose (qual vier primeiro).

O tratamento com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente para o caso de Reações Adversas moderadas persistentes ou impossibilidade de decrescer a dose de corticosteroide para 7,5 mg/dia de prednisona ou equivalente. Monitorização:

Monitorizar a função hepática e avaliação de sinais de hepatotoxicidade antes de cada dose; se desenvolver a hepatotoxicidade, monitorizar com maior frequência a função hepática. Monitorizar exames de função tireoidiana e exames séricos antes de cada dose e também monitorizar os sinais da hipófise, insuficiência adrenal e os transtornos da tireoide (por exemplo, dor abdominal, fadiga, cefaleia, hipotensão arterial, alterações do estado mental, hábito intestinal anormal). Monitorizar os sinais e sintomas da enterocolite (dor abdominal, sangue ou muco nas fezes ou diarreia e perfuração intestinal. Monitorizar a erupção cutânea e prurido. Monitorizar sinais de neuropatia motora ou neuropatia sensorial (fraqueza unilateral ou bilateral, alterações sensoriais ou parestesia).

#### **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 hortalicas; 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.

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.

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.

# **IRINOTECANO**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, camptotecina, antineoplásico, derivado de fonte natural (plantas).

Sinônimos: cloridrato de irinotecano, camptotecina - 11, CPT-11.

Apresentação Comercial: Camptosar 40 mg/2 mL e 100 mg/5 mL frasco injetável. Indicações: tratamento do carcinoma metastático do cólon ou reto.

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: ondansentrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Atropina 0,25 - 1 mg, IV ou SC.

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: 250 mL a 500 mL de SG 5% para atingir a uma concentração final de 0,12 - 2,8 mg/mL.

Estabilidade: após diluição, 24 horas TA ou 48 horas entre 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: 30 a 90 minutos.

Observação: devido ao pH relativamente ácido, a irinotecano parece ser mais estável em SG 5% do que em SF. As soluções diluídas em SF podem precipitar se forem refrigeradas. Não congelar.

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

# Reações Adversas:

#### > 10%

Cardiovasculares: vasodilatação;

Dermatológicas: alopecia, rash cutâneo;

Endócrinas e metabólicas: desidratação.;

Gastrointestinais: diarreia tardia, diarreia precoce, náusea, dor abdominal, vômito, câimbras, anorexia, constipação, mucosite, perda de peso, estomatite, flatulência;

Hematológicas: anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia;

Hepáticas: aumento de bilirrubinas, aumento da fosfatase alcalina;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, dorsalgia ou lombalgia;

Respiratórias: dispneia, tosse, rinite;

SNC: toxicidade colinérgica (inclui aumento da sialorreia, diaforese, hiperperistaltismo intestinal, lacrimejamento, miose, rinite, rubor), febre, dor, tontura, insônia, cefaleia, calafrios;

Miscelânea: diaforese, infecção.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: edema, hipotensão arterial, eventos tromboembólicos;

Gastrointestinais: repleção gástrica, dispepsia;

Hematológicas: febre neutropênica, hemorragia, infecção neutropênica;

Hepáticas: aumento de AST, ascite e/ou icterícia;

Respiratórias: pneumonia;

SNC: sonolência, confusão mental.

# < 1% relatos após colocação no mercado e/ou de caso:

Anafilaxia, angina, aumento de amilase, aumento de lipase, aumento de ALT, AVC, bradicardia, câimbras musculares, colite, colite isquêmica, colite ulcerativa, comprometimento renal, disritmia, distúrbio vascular periférico, doença pulmonar intersticial, embolia, embolia pulmonar, hepatomegalia, hiperglicemia,

hipersensibilidade, hiponatremia, íleo paralítico, infarto cerebral, infarto do miocárdio, insuficiência circulatória, insuficiência renal (aguda), isquemia miocárdica, linfocitopenia, obstrução GI, pancreatite, parada cardíaca, parestesia, perfuração intestinal, reação anafilactoide, sangramento, sangramento GI, síncope, toxicidade pulmonar (dispneia, febre, infiltrados reticulonodulares em radiografias torácicas), tromboflebite, tromboflebite profunda, trombose, trombose arterial, ulceração, vertigem.

Nota: na experiência pediátrica limitada, a desidratação (frequentemente associada à hipocalemia e hiponatremia graves) encontra-se entre os eventos adversos de graus 3 e 4 mais significativos, com frequência de até 29%. Além disso, a infecção de graus 3 e 4 foi relatada em até 24% dos pacientes.

# Interações Medicamentosas:

Inibidores da CYP2B6 podem aumentar os níveis e efeitos do irinotecano; são exemplos desses inibidores: desipramina, paroxetina e sertralina. Inibidores da CYP3A4 podem aumentar os níveis e efeitos do irinotecano; são exemplos desses inibidores: antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinibe, inibidores da protease, isoniazida, nefazodona, nicardipino, propofol, quinidina, telitromicina e verapamil. O atazanavir pode aumentar os níveis e efeitos do irinotecano (SN-38) pela inibição da CYP3A4 e UGT1A. O bevacizumabe pode aumentar os efeitos adversos do irinotecano (p. ex., diarreia, neutropenia). O cetoconazol aumenta os níveis e efeitos do irinotecano e do metabólito ativo; suspender o cetoconazol 1 semana antes da terapia com irinotecano: o uso concomitante é contraindicado.

Indutores da CYP2B6 podem diminuir os níveis e efeitos do irinotecano; são exemplos desses indutores: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, nevirapina e rifampicina. Indutores da CYP3A4 podem diminuir os níveis e efeitos do irinotecano; são exemplos desses indutores: aminoglutetimida, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, nafcilina, nevirapina e rifamicinas. A erva-de-são-joão diminui o efeito terapêutico do irinotecano; suspender no mínimo 2 semanas antes da terapia com irinotecano; o uso concomitante é contraindicado.

Evitar uso de erva-de-são-joão devido à diminuição da eficácia da irinotecano.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Os efeitos não foram avaliados.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

O fabricante recomenda que a dose e a administração não sejam modificadas para pacientes com metástases hepáticas e função hepática normal.

Se os níveis de bilirrubinas forem de 1 - 2 mg/dL, deve-se considerar o início da terapia com irinotecano com uma dose mais baixa (p. ex., 100 mg/m²); para elevações dos níveis séricos de bilirrubinas > 2 mg/dL, não há recomendações específicas disponíveis.

# Ajuste de Dose na Toxicidade:

É recomendado que novos ciclos sejam iniciados somente após a contagem de granulócitos ser ≥ 1.500/mm³, a contagem plaquetária ser ≥ 100.000/mm³ e a diarreia relacionada ao tratamento ser completamente debelada. Dependendo da capacidade do paciente de tolerar a terapia, as doses devem ser ajustadas em incrementos de 25 - 50 mg/m<sup>2</sup>. O tratamento deve ser postergado por 1 - 2 semanas para permitir a recuperação das toxicidades relacionadas ao tratamento. Se o paciente não se recuperar após o período de 2 semanas, devese considerar a suspensão da irinotecano. Ver tabelas a seguir:

# Esquema com um único agente: modificações da dose recomendadas¹

	•				
Grau de toxicidade do NCl² (valor)	Durante um ciclo terapêutico	No início de ciclos terapêuticos subsequentes (após recuperação adequada), comparada à dose inicial do ciclo prévio¹			
	Semanalmente	Semanalmente	1 vez a cada 3 semanas		
<sup>1</sup> Todas as modificações o	<sup>1</sup> Todas as modificações da dose devem ser baseadas na pior toxicidade precedente.				
<sup>2</sup> Critérios Comuns de Toxicidade do National Cancer Institute (versão 1.0).					
<sup>3</sup> Exclui alopecia, anorexia e astenia.					
Ausência de toxicidade	Manter a dose	25 mg/m² até a dose máxima de 150 mg/m²	Manter a dose		
Neutropenia					
1 (1.500-1.999/mm <sup>3</sup> )	Manter a dose	Manter a dose	Manter a dose		
2 (1.000-1.499/mm <sup>3</sup> )	25 mg/m <sup>2</sup>	Manter a dose	Manter a dose		
3 (500-999/mm³)	Suspender a dose até o grau ser ≤ 2 e, em seguida, 25 mg/m²	25 mg/m²	50 mg/m²		
4 (< 500/mm³)	Suspender a dose até o grau ser ≤ 2 e, em seguida, 50 mg/m²	50 mg/m²	50 mg/m <sup>2</sup>		
Febre neutropênica (neutropenia grau 4 e febre ≥ grau 2)	Suspender a dose até a resolução e, em seguida, 50 mg/m²	50 mg/m²	50 mg/m <sup>2</sup>		
Outras toxicidades hematológicas	Modificações da dose para leucopenia, trombocitopenia e anemia durante um ciclo terapêutico e no início dos ciclos terapêuticos subsequentes também são baseadas nos critérios de toxicidade do NCI e são as mesmas que as recomendadas acima para a neutropenia.				
Diarrreia					
1 (2-3 evacuações/dia > pré-tratamento)	Manter a dose	Manter a dose	Manter a dose		
2 (4-6 evacuações/dia > pré-tratamento)	25 mg/m²	Manter a dose	Manter a dose		
3 (7-9 evacuações/dia > pré-tratamento)	Suspender a dose até o grau ser ≤ 2 e, em seguida, 25 mg/m²	25 mg/m²	50 mg/m <sup>2</sup>		
4 (≥ 10 evacuações/dia > pré-tratamento)	Suspender a dose até o grau ser ≤ 2 e, em seguida, 50 mg/m²	50 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>		
Outras toxicidades não-hematológicas <sup>3</sup>					
1	Manter a dose	Manter a dose	Manter a dose		
2	25 mg/m <sup>2</sup>	25 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>		
3	Suspender a dose até o grau ser ≤ 2 e, em seguida, 25 mg/m²	25 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>		
4	Suspender a dose até o grau ser ≤ 2 e, em seguida, 50 mg/m²	50 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>		

# Esquema com um único agente: modificações da dose recomendadas¹

No início de ciclos terapêuticos quentes (após recuperação adequada),

do NCI² (valor)	Durante um ciclo terapêutico	subsequentes (após recuperação adequada), comparada à dose inicial do ciclo prévio <sup>1</sup>		
<sup>1</sup> Todas as modificações da dose devem ser baseadas na pior toxicidade precedente.				
<sup>2</sup> Critérios Comuns de Toxicidade do National Cancer Institute (versão 1.0).				
<sup>3</sup> Exclui alopecia, anorexia e astenia.				
Não há toxicidade	Manter a dose	Manter a dose		
Neutropenia				
1 (1.500-1.999/mm <sup>3</sup> )	Manter a dose	Manter a dose		
2 (1.000-1.499/mm <sup>3</sup> )	a dose em 1 nível	Manter a dose		
3 (500-999/mm³)	Suspender a dose até o grau ser ≤ 2 e, em seguida, a dose em 1 nível	a dose em 1 nível		
4 (< 500/mm³)	Suspender a dose até o grau ser ≤ 2 e, em seguida, a dose em 2 níveis	a dose em 2 níveis		
Febre neutropênica (neutropenia grau 4 e febre ≥ grau 2)	Suspender a dose até a resolução e, em seguida, a dose em 2 níveis			
Outras toxicidades hematológicas	Modificações da dose para leucopenia, trombocitopenia e anemia durante um ciclo terapêutico e no início dos ciclos terapêuticos subsequentes também são baseadas nos critérios de toxicidade do NCI e são as mesmas que as recomendadas acima para a neutropenia.			
Diarréia				
1 (2-3 evacuações/dia > pré-tratamento)	Postergar a dose até a resolução do quadro e, em seguida, administrar a mesma dose	Manter a dose		
2 (4-6 evacuações/dia > pré-tratamento)	Postergar a dose até a resolução do quadro e, em seguida, a dose em 1 nível	Manter a dose		
3 (7-9 evacuações/dia > pré-tratamento)	Postergar a dose até a resolução do quadro e, em seguida, a dose em 1 nível	a dose em 1 nível		
4 (≥ 10 evacuações/dia > pré-tratamento)	Postergar a dose até a resolução do quadro e, em seguida, a dose em 2 níveis			
Outras toxicidades não-hematológicas³				
1	Manter a dose	Manter a dose		
2	Suspender a dose até o grau ser ≤ 1 e, em seguida, a dose em 1 nível  Manter a dose			
3	Suspender a dose até o grau ser ≤ 2 e, em seguida, a dose em 1 nível	a dose em 1 nível		
4	Suspender a dose até o grau ser ≤ 2 e, em seguida, a dose em 2 níveis	a dose em 2 níveis		
Mucosite e/ou estomatite	Diminuir apenas o 5-FU, não a irinotecano FF	Diminuir apenas o 5-FU, não a irinotecano		

# Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial, contagem plaquetária e hemoglobina em cada administração; bilirrubinas, eletrólitos (com diarreia grave); evacuações e estado de hidratação; observar sinais de inflamação no local da infusão e evitar o extravasamento.

# 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).

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.

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, Estomatite, 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.

Flatulência: evitar o consumo de alimentos fermentativos como: feijão, lentilha, grão de bico e ervilha, couve-flor, couve-de-bruxelas, brócolis, repolho, batatadoce, ovo cozido, açúcar e doces concentrados em excesso, bebidas gaseificadas e leite (derivados) em excesso.

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.

# **IXABEPILONA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente antimicrotubular (análogo da epotilone B).

Sinônimos: ixabepilone.

Apresentação Comercial: Ixempra 15 mg e 45 mg/frasco injetável.

Indicações: 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: baixo. Potencial Anafilático: alto.

Pré-medicação:

Difenidramina 50 mg, IV.

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

Ranitidina 50 mg, IV.

# Preparo/Administração:

Reconstituição: deixar o frasco na temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos. O diluente pode conter um precipitado que deverá dissolver uma vez atingida a temperatura ambiente. Reconstituir somente com o diluente próprio. Diluir 15 mg com 8 mL de diluente próprio e 45 mg com 23,5 mL de diluente próprio a uma concentração de 2 mg/mL (contém overfill). Gentilmente girar e inverter o frasco até dissolver completamente.

Diluição: diluir em um frasco (vidro ou Ecoflac®) 250 mL de ringer lactato (geralmente é o suficiente). A concentração final da solução para infusão precisa estar entre 0,2 - 0,6 mg/mL.

Observação: utilizar equipo com filtro de linha de membrana microporosa de 0.2 - 1.2 microns.

Estabilidade: após reconstituição é de 1 hora TA. Após diluição é de 6 horas TA. Tempo de Infusão: infundir durante 3 horas.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

> 10%

Sistema Nervoso Central: dor de cabeça;

Dermatológicos: alopecia;

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

Hematológicas: leucopenia, neutropenia;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia, neuropatia sensorial, fraqueza, mialgia/ artralgia, dor musculoesquelética.

1 a 10%

Cardiovasculares: edema, dor no peito;

Sistema Nervoso Central: febre, dor, tontura, insônia;

Dermatológicas: rash, palmo-plantar, eritrodisestesia/síndrome mão-pé, prurido, esfoliação da pele, hiperpigmentação;

Endócrinos e metabólicos: desidratação;

Gastrointestinais: doença do refluxo gastroesofágico, alteração de paladar, perda de peso;

Hematológicos: anemia, neutropenia febril, trombocitopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia motora;

Oculares: aumento da lacrimação;

Respiratóriass: dispineia, infecção do trato respiratório superior, tosse;

Miscelâneas: hipersensitividade, infecção.

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

Aumento da fosfatase alcalina, angina, palpitação atrial, neuropatia autonômica, cardiomiopatia, hemorragia cerebral, coagulopatia, colite, embolismo, disfagia, disfonia, enterocolites, eritema multiforme, hemorragia gastrointestinal, gastroparesia, aumento Gama-glutamiltransferase, hemorragia, falência hepática (aguda), hipocalemia, hiponatremia, hipotensão, hipovolemia, choque hipovolêmico, hipóxia, pneumonia intersticial, icterícia, disfunção ventricular esquerdo, acidose metabólica, nefrolitíase, infarto miocárdico, infecção neutropênica, hipotensão ortostática, pneumonia, pneumonitis, edema pulmonar (agudo), falência renal, falência respiratória, sepsis, choque séptico, arritmia, síncope, trombose, aumento da transaminases, infecção do trato urinário, vasculite.

#### Interações Medicamentosas:

Indutores (forte) da isoenzima CYP3A4: pode aumentar o metabolismo do substrato da isoenzima CYP3A4. Monitorizar a terapia.

Inibidores (moderado) da isoenzima CYP3A4: pode diminuir o metabolismo do substrato da isoenzima CYP3A4. Monitorizar a terapia.

Dasatinibe: pode aumentar a concentração sérica do substrato da isoenzima CYP3A4

Deferasirox: pode diminuir a concentração sérica do substrato da isoenzima

Ervas (indutores da CYP3A4): pode aumentar o metabolismo do substrato da isoenzima CYP3A4.

#### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Farmacocinéticos (monoterapia) não são afetadas em pacientes com leve a moderada insuficiência renal (Clcr> 30 mL/minuto); monoterapia não foi estudada em doentes com creatinina sérica > 1.5 vezes acima do limite normal). A terapia combinada com capecitabina não foi estudada em doentes com depuração de creatinina < 50 mL/minuto.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Monoterapia com ixabepilona (ciclo inicial; dose ajustada para os ciclos subsequentes baseado na toxicidade):

AST e ALT  $\leq 2.5$  vezes acima do limite normal e bilirrubina  $\leq 1$  vez acima do limite normal. Não há necessidade de aiuste.

AST e ALT  $\leq$  10 vezes acima do limite normal e bilirrubina  $\leq$  1,5 vezes acima do limite normal. Reduzir a dose para 32 mg/m<sup>2</sup>.

AST e ALT  $\leq$  10 vezes e bilirrubina > 1,5 e  $\leq$  3 vezes acima do limite normal. Reduzir a dose para 20 - 30 mg/m<sup>2</sup> (iniciar o tratamento com 20 mg/m<sup>2</sup>, pode-se escalonar para a dose máxima de 30 mg/m² nos ciclos subsequentes se tolerado. AST ou ALT > 10 vezes acima do limite normal ou bilirrubina > 3 vezes acima do normal: o uso não é recomendado.

# Monitorização:

Contagem sanguínea completa com diferencial, função hepática (ALT, AST. bilirrubina); monitorizar a hipersensitividade, neuropatia.

# 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.

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.

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).

# LAPATINIBE

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor da tirosina cinase; inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico.

Sinônimos: ditosilato de lapatinibe.

Apresentação Comercial: Tykerb 250 mg/comprimido revestido.

Indicações: 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:

A dose diária não deve ser dividida. O lapatinibe deve ser tomado com estômago vazio, pelo menos 1 hora antes ou 1 hora após a refeição. Para minimizar a variabilidade individual do doente, a administração de lapatinibe deve ser padronizada quanto à ingestão de alimentos sendo, por exemplo, sempre tomado antes de uma refeição.

Estabilidade: armazenar em TA.

#### Reacões Adversas:

Porcentagens relatadas para quimioterapia combinada.

#### > 10%

Dermatológicas: eritrodisestesia palmo-plantar, rash cutâneo;

Gastrointestinais: diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, inflamação das mucosas, estomatite, dispepsia;

Hematológicas: anemia, neutropenia, trombocitopenia;

Hepáticas: aumento de AST, aumento de bilirrubina total, aumento de ALT;

Neuromusculares e esqueléticas: dor em extremidades, dorsalgia e/ou lombalgia; Respiratórias: dispneia;

SNC: fadiga.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: redução da FEVE;

Dermatológicas: ressecamento da pele;

SNC: insônia.

# < 1% (relatos após colocação no mercado e/ou de caso)

Angina de prinzmetal, hepatotoxicidade, pneumonite, pneumopatia intersticial, prolongamento do intervalo QTc.

# Interações Medicamentosas:

Evitar uso concomitante do lapatinibe com artemeter, dabigatran, etexilato, dronedarona, everolimo, lumefantrina, nilotinibe, pimozida, quinina, silodosina, tetrabenazina, tioridazina, tolvaptano, topotecano, ziprazidona.

Lapatinibe pode aumentar os níveis/efeitos da colchicina, substratos CYPP2C8 (alto risco), substratos CYP3A4, dabigatran, etexilato, dronedarona, eplerenona, everolimo, fentanila, substratos da glicoproteína-P, pimecrolimus, pimozida, agentes de prolongamento de QTc, quinina, rivaroxaban, salmeterol, saxagliptina, solidosin, tetrabenazina, tioridazina, tolvaptano, topotecano, ziprasidona.

Os níveis/efeitos do lapatinibe podem ser aumentados por alfuzosina, artemeter, cloroquina, ciprofloxacino, inibidores CYP3A4 (forte e moderado), gadobutrol, lumefantrina, nilotinibe, inibidores glicoproteína- P, quinina.

Os níveis/efeitos do lapatinibe podem ser diminuídos por indutores CYP3A4 (forte), deferasirox, ervas (indutores CYP3A4), indutores glicoproteína- P.

O alimento pode aumentar a exposição sistêmica do lapatinibe, incluindo o suco de toranja (grapefruit).

Evitar o uso de erva-de-são-joão pois aumenta o metabolismo do lapatinibe, diminuindo sua concentração.

Ajuste da dose para administração concomitante de inibidores e indutores da CYP3A4:

Inibidores da CYP3A4: é provável que as reduções da dose sejam necessárias quando o lapatinibe for administrado junto com um inibidor forte da CYP3A4 (primeiro, uma medicação alternativa para os inibidores da enzima CYP3A4 deve ser investigada); caso seja imprescindível a administração concomitante do lapatinibe com um potente inibidor enzimático, considerar a redução da dose do lapatinibe para 500 mg 1 vez/dia, com monitorização rigorosa. Quando um inibidor forte da CYP3A4 for interrompido, esperar aproximadamente 1 semana antes de ajustar a dose do lapatinibe para cima.

Indutores da CYP3A4: a administração concomitante com indutores da CYP3A4 pode necessitar de doses elevadas do lapatinibe (primeiro, devem ser utilizadas

as alternativas de agente indutor enzimático); considerar a titulação gradual até 4500 mg/dia, com monitorização rigorosa. Se o indutor enzimático forte da CYP3A4 for interrompido, reduzir a dose do lapatinibe para a dose indicada.

# Ajuste da Dose na Toxicidade:

Cardiotoxicidade: interromper o tratamento em caso de redução da FEVE ≥ 2 graus ou abaixo do limite inferior de normalidade; pode ser reiniciado após 2 semanas, com uma dose diária de 1.000 mg, se a FEVE voltar ao normal e se o paciente estiver assintomático.

Outras toxicidades: suspender em qualquer toxicidade (exceto cardíaca)  $\geq 2$ graus até que o quadro decline para um grau abaixo de 1; reduzir a dose para 100 mg 1 vez ao dia em caso de toxicidade persistente.

# Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

Não estudado em disfunção renal; no entanto, em virtude da eliminação renal mínima (< 2%), os ajustes da dose para disfunção renal podem não ser necessários.

# Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

Comprometimento hepático grave (classe C de Child-Pugh): considerar a redução da dose para 750 mg 1 vez ao dia.

#### Monitorização:

Mensuração (basal e periódica) da FEVE; hemograma completo com contagem diferencial; provas de função hepática, incluindo os níveis de transaminases, bilirrubina e fosfatase alcalina (basais e a cada 4 - 6 semanas durante o tratamento); mensuração de eletrólitos, incluindo cálcio, potássio e magnésio; monitorizar a ocorrência de retenção hídrica; monitorização eletrocardiográfica se o paciente estiver sob risco de prolongamento do intervalo QTc; sintomas de pneumopatia intersticial.

# **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.

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.

# **LENALIDOMIDA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor da angiogênese, imunomodulador sistêmico.

Sinônimos: lenalidomida.

Apresentação Comercial: Revlimid 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg/cápsula.

Indicações: tratamento de mieloma múltiplo; síndrome mielodisplásica.

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:

Administrar com água. Engolir as cápsulas inteiras. Não quebrar, abrir ou mastigar.

# Reações Adversas:

# > 10%

Cardiovasculares: edema periférico;

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

Dermatológicas: rash, pele seca, prurido;

Endócrinas e metabólicas: hiperglicemia, hipocalemia;

Gastrointestinais: diarreia, constipação, náusea, perda de peso, dispepsia, anorexia, dor abdominal:

Genitourinário: infecção do trato urinário;

Hematológicas: anemia, neutropenia, trombocitopenia, a mielossupressão é a toxicidade limitadora da dose e reversível com a interrupção do tratamento e, ou redução da dose;

Neuromusculares e esqueléticas: câimbras musculares, fraqueza, artralgia, dor nas costas, tremor, parestesia, dor no membro;

Oculares: visão turva;

Respiratórias: nasofaringite, tosse, dispineia, faringite, epistaxe, infecção do trato respiratório superior, pneumonia.

# 1 a 10%

Cardiovasculares: edema, trombose venosa profunda, hipertensão, dor no peito, palpitação, fibrilação atrial, sincope;

Sistema Nervoso Central: hipoestesia, dor, depressão;

Dermatológicas: hematomas, celulites, eritema;

Endócrinas e metabólicas: hipotiroidismo, hipomagnesemia, hipocalemia;

Gastrointestinais: vômito, xerostomia, fezes moles:

Geniturinária: disúria:

Hematológicas: leucopenia, neutropenia febril, granulocitopenia, linfopenia, pancitopenia;

Hepáticas: aumento da ALT;

Neuromusculares e esqueléticas: mialgia, neuropatia;

Respiratórias: sinusites, rinites, bronquites, embolia pulmonar, desconforto respiratório, hipóxia, derrame pleural pneumonitis, hipertensão pulmonar;

Miscelânea: suores noturnos, aumento diaforese, sepse.

< 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)

Dermatose neutrofílica febril aguda, leucemia aguda, leucemia mieloide aguda (LMA), insuficiência renal, angina, angioedema, doença aórtica, afasia, flutter atrial, azotemia, bacteremia, doença de Basedow, obstrução biliar, cegueira, depressão da medula óssea, bradicardia, edema cerebral, diminuição da proteína C reativa, parada cardíaca, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, cardiomiopatia, parada cardiorrespiratória, celulite, infarto cerebelar, infarto cerebral, acidente vascular cerebral, colecistite, condrocalcinose, doença obstrutiva crônica das vias aéreas, colapso circulatório, coagulopatia, pólipos do cólon, desidratação, delírios, ilusão, diabetes mellitus, cetoacidose diabética, diverticulite, disfagia, encefalite, eritema multiforme, síndrome de Fanconi, marcha anormal gastrite, gastroenterite, hemorragia-gastrointestinal, gota, hematúria, diminuição da hemoglobina, hemólise, anemia hemolítica, hemorragia, insuficiência hepática, hepatite, infecção por herpes, hiperbilirrubinemia, hipernatremia, hipersensibilidade, hipoglicemia, hipotensão, infecção, aumento do INR, doença pulmonar intersticial, perfuração intestinal, hemorragia intracraniana, intracranial trombose venosa sinusal, síndrome do intestino irritável, isquemia, colite isquêmica, leucoencefalopatia, insuficiência hepática, provas de função hepática anormal, câncer pulmonar, infiltração pulmonar, linfoma, melena, MI, enxaqueca, isquemia miocárdica, miopatia, sepse neutropênicos, hipotensão ortostástica, pancreatite, performance status diminuído, isquemia periférica, flebite, hemorragia pós-processuais, colite pseudomembranoso, edema pulmonar, hemorragia retal, anemia refratária, cálculo renal, insuficência renal, massa renal, necrose tubular renal, insuficiência respiratória, choque séptico, creatinina sérica, descamação da pele, obstrução intestinal, sonolência, compressão da medula espinhal, infarto esplênico, síndrome de Stevens- Johnson, estomatite, hemorragia subaracnoide, arritmia supraventricular, taquiarritmia, tromboflebite, trombose, necrose epidérmica tóxica, hepatite tóxica, ataque isquêmico transitório, aumento de troponina I, retenção urinária, sepsis, urticária, disfunção ventricular, chiado.

#### Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante da lenalidomida com abatacepte, anacinra, canaquinumabe, certolizumabe pegol, natalizumabe, rilonacepte, vacinas (vivos).

Lenalidomida pode aumentar os níveis/efeitos do abatacepte, anacinra, canaquimumabe, certolizumabe pegol, leflunomida, natalizaumabe, rilonacepte, vacinas (vivos).

Os níveis/efeitos da lenalidomida podem ser aumentados por dexametasona e trastuzumabe.

Lenalidomida pode reduzir os níveis/efeitos das vacinas (inativadas/vivos).

Os níveis/efeitos da lenalidomida podem ser reduzidos pela equinácea. Evitar o uso. Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Hemodiálise: aproximadamente 40% da dose é removida com uma simples

sessão de diálise.

Ajuste de dose recomendado aprovado pelo FDA:

Síndrome Mielodisplásica:

Clcr ≥60 mL/minuto: não há necessidade de ajuste.

Clcr 30 - 59 mL/minuto: 5 mg uma vez ao dia.

Clcr <30 mL/minuto (não diálise dependente): 5 mg cada 48 horas.

Clcr <30 mL/minuto (diálise dependente): 5 mg, 3 vezes por semana (administrar a cada diálise).

Mieloma múltiplo:

Clcr ≥60 mL/minuto: não há necessidade de ajuste.

Clcr 30 - 59 mL/minuto: 10 mg uma vez ao dia.

Clcr <30 mL/minuto (não diálise dependente): 15 mg cada 48 horas.

Clcr <30 mL/minuto (diálise dependente): 5 mg uma vez ao dia (administrar após a diálise no dia da diálise).

# Monitorização:

Contagem sanguínea com diferencial (síndrome mielodisplásica: semanal para as primeiras oito semanas; mieloma múltiplo: a cada duas semanas durante os primeiros 3 meses) em seguida, mensalmente, a creatinina sérica, provas de função hepática e provas de função da tireoide; ECG quando clinicamente indicado; monitor de sinais e sintomas de tromboembolismo ou síndrome de lise tumoral. Mulheres em idade fértil: teste de gravidez 10 - 14 dias e 24 horas antes de iniciar a terapia, semanalmente durante as primeiras quatro semanas de tratamento, então a cada 2 - 4 semanas até 4 semanas após descontinuar a terapia.

#### 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.

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).

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.

# **LETROZOL**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor da aromatase.

Apresentação Comercial: Femara 2,5mg/comprimido revestido.

Indicações: tratamento de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, com ou sem tratamento prévio de antiestrogênicos, tumor positivo para receptor hormonal ou desconhecido, com a intenção de permitir cirurgia conservadora da mama.

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:

Os comprimidos devem ser tomados com o auxílio de um líquido. Se uma dose for esquecida, ela deve ser administrada assim que possível. No entanto, se já estiver próximo ao horário da dose seguinte, não tomar o comprimido esquecido e retornar ao esquema usual de tratamento. Não tome a dose dobrada (os dois comprimidos de uma única vez). É recomendada a suplementação com cálcio e vitamina D.

Estabilidade: armazenar à TA.

#### Reacões Adversas:

# > 10%

Cardiovasculares: edema:

SNC: dor de cabeça, tontura, fadiga;

Endócrinas e metabólicas: fogachos, hipercolesterolemia;

Gastrointestinais: náusea, constipação, ganho de peso;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, dor óssea, artralgia, artrite, dor nas costas:

Respiratórias: dispneia, tosse;

Miscelânea: diaforese, sudorese noturna.

#### 2 a 10%

Cardiovasculares: dor torácica, hipertensão, edema periférico;

SNC: insônia, dor, sonolência, depressão, ansiedade, vertigem;

Dermatológicas: erupções cutâneas, alopecia, prurido;

Endócrinas e metabólicas: dor na mama, hipercalcemia;

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

Geniturinárias: infecção do trato urinário, sangramento vaginal, ressecamento vaginal, hemorragia vaginal, irritação vaginal;

Hepáticas: aumento das transaminases;

Neuromusculares e esqueléticas: dor no membro, mialgia, fratura óssea, decréscimo na densidade mineral óssea/osteoporose;

Renais: desordem renal;

Respiratória: efusão pleural;

Miscelânea: infecção, gripe, infecção viral.

#### < 2%

Angina, aumento do apetite, trombose arterial, aumento da bilirrubina, visão turva, isquemia cardíaca, falência cardíaca, catarata, doença arterial coronariana, pele seca, disestesia, câncer endometrial, proliferação endometrial, irritação ocular, febre, hemiparesia, choque hemorrágico, hipoestesia, irritabilidade, leucopenia, linfopenia, palpitações, parestesia, trombose da veia porta, embolia pulmonar, estomatite, taquicardia, distúrbio no paladar, sede, trombocitopenia, tromboflebite, eventos tromboembólicos, choque trombótico, ataque cardíaco transiente, aumento da frequência urinária, urticária, trombose venosa, xerostomia, corrimento vaginal.

# Interações Medicamentosas:

Deve-se ter cautela quando o letrozol for administrado em concomitância com drogas cuja eliminação é dependente principalmente da CYP2A6 e da CYP2C19, e cujo índice terapêutico é estreito. O letrozol pode aumentar os níveis e efeitos de dexmedetomidina e ifosfamida. O tamoxifeno pode diminuir as concentrações séricas do letrozol.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Levotrozol 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. Não se recomenda nenhuma alteração posológica para pacientes com disfunção renal se o Clcr ≥ 10mL/min. Não é recomendado ajuste de dose em disfunção hepática moderada. Administrar 2,5 mg todos os dias em caso de disfunção hepática severa.

#### Monitorização:

Periódico durante a terapia com contagem sanguínea completa, teste de função tireoidiana, eletrólitos séricos, colesterol, transaminases e creatinina, pressão sanguínea, densidade óssea.

#### 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).

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.

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 hortalicas e frutas diariamente e não esquecer que as dietas deverão ser individualizadas.

# LEUPRORRELINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente endócrino-metabólico, agonista do hormônio liberador de gonadotrofina.

Sinônimos: acetato de leuprolida, acetato de leuprorrelina.

Apresentação Comercial: Lupron 14 mg/2,8 mL frasco-ampola; Lupron Depot 11,25 mg/2 mL e 22,5 mg/2 mL frasco-ampola.

Indicações: tratamento paliativo de carcinoma de próstata; tratamento de endometriose; tratamento de anemia causada por fibroides uterinos; puberdade precoce central; tratamento de câncer de mama, em associação ao tamoxifeno, em mulheres na pré e peri-menopausa.

Fator de Risco na Gravidez: X.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/Pré-medicação: não é necessário.

# Preparo/Administração:

Lupron deve ser administrado via SC e Lupron Depot deve ser administrado

Reconstituição: reconstituir com diluente fornecido, seguindo as instruções do fabricante.

Estabilidade: armazenar em TA, protegido da luz. Não congelar. A suspensão não contém conservantes, portanto após reconstituição deve ser administrada imediatamente.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

# Reacões Adversas:

#### **Em criancas**

# 2 a 10%

SNC: dor:

Dermatológicas: acne, erupção cutânea (inclusive eritema multiforme), seborreia; Geniturinárias: vaginite, sangramento vaginal, corrimento vaginal;

Locais: reação no local de injeção.

#### < 2%

Alopecia, odor corporal, desordem de colo, disfagia, labilidade emocional, epistaxe, febre, gengivite, ginecomastia, dor de cabeça, náusea, nervosismo, edema periférico, desordem de personalidade, maturidade sexual acelerada, estrias na pele, sonolência, síncope, incontinência urinária, vasodilatação, vômito, ganho de peso.

# **Em adultos**

#### > 5%

Cardiovasculares: edema;

SNC: cefaleia, tontura/vertigem, insônia/alterações do sono, alterações neuromusculares:

Dermatológicas: reações da pele, acne;

Endócrinas e metabólicas: fogachos, sudorese, hiperlipidemia, bicarbonato decrescido, hiper/hipocolesterolemia, hiperglicemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipoproteinemia;

Gastrointestinais: náusea, vômito, alterações gastrointestinais, constipação, anorexia; Geniturinárias: vaginite, alterações urinárias, atrofia testicular, frequência urinária, aumento/decréscimo de fosfatase ácida prostática;

Hematológicas: anemia, eosinofilia, leucopenia, aumento das plaquetas;

Hepáticas: testes de função hepática alterados, aumento do tempo parcial de tromboplastina, aumento do tempo de protrombina;

Locais: reação no local da injeção, hematoma e queimação no local do implante; Neuromusculares e esqueléticas: alterações articulares, fraqueza, mialgia, parestesia:

Renais: aumento do BUN, aumento da creatinina, hematúria;

Miscelânea: sintomas gripais.

#### < 5%:

Cardiovasculares: hipertensão, hipotensão, arritmia, bradicardia, insuficiência

#### cardíaca, varizes:

SNC: ansiedade, delírios, depressão, hipoestesia, diminuição da libido, nervosismo; Dermatológicas: dermatite, alopecia, hematoma, coceira, lesões, pigmentação, celulite, prurido, hirsutismo, erupções cutâneas;

Endócrinas e metabólicas: desidratação, ginecomastia, sensibilidade/dor mamária, lactação, dor testicular, alterações mentruais, diabetes, aumento da tireoide;

Gastrointestinais: disfagia, hemorragia gastrointestinal, obstrução intestinal, úlcera, gastrenterite/colite, diarreia, constipação;

Geniturinárias: impotência, infecção do trato urinário, espasmo de bexiga, disúria, incontinência, dor testicular, obstrução urinária, alterações penianas;

Hepática: hepatomegalia;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia, paralisia, fratura patológica, dor óssea:

Respiratórias: enfisema pulmonar, epistaxe, hemoptises, efusão pleural, edema pulmonar, dispneia, tosse, pneumonia, embolia pulmonar, fibrose pulmonar, faringite, derrame pleural;

Miscelânea: diaforese, reação alérgica, infecção, linfadenopatia, inflamação.

# Eventos adversos de pós-comercialização:

Reações anafiláticas, reações asmáticas, densidade óssea diminuída, sintomas da fibromialgia (artralgia/mialgia, cefaleia, distúrbios gastrointestinais); hemoptise, disfunção hepática, hipocalemia, hipoproteinemia, extrusão do implante, migração do implante, abscesso/induração no local da injeção, infarto do miocárdio, fibrose pélvica, inchaço peniano, fotossensibilidade; apoplexia pituitária (colapso cardiovascular, estado mental alterado, oftalmoplegia, cefaleia repentina, alterações visuais, vômito); dor prostática, embolia pulmonar, infiltração pulmonar, fratura/ paralisia espinal, sintomas de tenossinovite, trombocitopenia, ataque isquêmico transiente, ácido úrico aumentado, urticária, contagem de células brancas aumentada.

#### Interações Medicamentosas:

Não foram realizados estudos específicos sobre interação de leuprolida com outras substâncias. Como a leuprorrelina não é pelas enzimas do citocromo P450 e tem baixa taxa de ligação às proteínas plasmáticas, não são esperadas interações medicamentosas.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

#### Monitorização:

Densidade mineral óssea. Em pacientes com puberdade precoce, testar GnRH (níveis séricos de LH e FSH), mensurar idade óssea a cada 6 - 12 meses, testosterona em homens e estradiol em mulheres, estágio Tanner. Pacientes com câncer prostático: níveis de LH e FSH, testosterona sérica (2 - 4 semanas após início da terapia), PSA; fraqueza, parestesia, obstrução do trato urinário nas primeiras semanas de terapia.

#### **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.

# **LOMUSTINA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante (nitrossureia).

Sinônimos: CCNU.

Apresentação Comercial: Citostal 10 mg e 40 mg/cápsula.

Indicações: tratamento de tumor cerebral; linfoma de Hodgkin.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

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:

Tomar o comprimido com o estômago vazio.

Não ingerir alimento nem bebida por 2 horas após a administração para reduzir a incidência de náuseas e vômitos.

Estabilidade: armazenar em TA.

# Reacões Adversas:

#### > 10%

Gastrointestinais: náusea ou vômito.:

Hematológicas: mielossupressão, leucopenia, trombocitopenia.

# Frequência não definida

Leucemia aguda, aumento da fosfatase alcalina, alopecia, anemia, ataxia, azotemia (progressiva), aumento da bilirrubina, cegueira, displasia da medula óssea, desorientação, disartria, hepatotoxicidade, diminuição do tamanho do rim, letargia, atrofia óptica, fibrose pulmonar, infiltração pulmonar, dano renal, falência renal, estomatite, aumento das transaminases, distúrbio visual.

# Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante da lomustina com natalizumabe e vacinas (vivos).

Lomustina pode aumentar os níveis/efeitos da leflunomida, natalizumabe, vacinas (vivos).

Os níveis/efeitos da lomustina podem ser aumentados por inibidores CYP2D6 (forte e moderado), darunavir e trastuzumabe.

Lomustina pode reduzir os níveis/efeitos das vacinas (inativadas/vivos).

Os níveis/efeitos da lomustina podem ser reduzidos por equinácea e peginterferona alfa 2b.

Evitar uso do etanol devido à irritação GI.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Adultos: (Aronoff GR, 2007).

Clcr 10 - 50 mL/minuto: administrar 75% da dose.

Clcr <10 mL/minuto: administrar 25% a 50% da dose.

Hemodiálise: dose suplementar não é necessário.

CAPD (Diálise Peritoneal Contínua Ambulatorial): administrar 25% a 50% da dose.

ΛII

Adultos (RT, 1995).

Clcr 46 - 60 mL/minuto: administrar 75% da dose normal.

Clcr 31 - 45 mL/minute: administrar 70% da dose normal.

Clcr ≤30 mL/minuto: evitar usar.

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Não há ajuste. A lomustina é metabolizada pelo fígado e usar com cautela em pacientes com disfunção hepática.

#### Monitorização:

Contagem total sanguínea com diferencial e contagem de plaquetas (por, pelo menos, 6 semanas após a dose), prova de função renal e hepática (periodicamente), prova de função pulmonar (basal 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).

# **MECLORETAMINA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante.

Sinônimos: cloridrato de mecloretamina.

Apresentação Comercial: Mustargen 10 mg/frasco injetável.

Indicações: tratamento da doença de Hodgkin; linfoma não-Hodgkin; tratamento de micose fungoide.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecido/não recomendada.

Posologia: consultar os 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 10 mL de água destilada.

Diluição: até 100 mL de SF.

Estabilidade (após reconstituição e diluição): 15 - 60 minutos TA. Formulações extemporâneas para uso tópico mantêm a atividade biológica por 30 dias.

Tempo de Infusão: bôlus IV lento de alguns minutos em solução IV de fluxo livre. Intracavidade: alternar a posição do paciente a cada 5 - 10 minutos por 1 hora após a instilação.

Potencial vesicante/irritante: vesicante.

# Reações Adversas:

#### > 10%

Auditivas: ototoxicidade:

Endócrinas e metabólicas: retardo menstrual, oligomenorreia, amenorreia temporária ou permanente, comprometimento da espermatogênese; a espermatogênese pode retornar em pacientes em remissão vários anos após a suspensão da quimioterapia; anormalidades cromossômicas;

Gastrointestinais: náusea e vômito geralmente ocorrem em quase 100% dos pacientes, tendo início de 30 minutos a 2 horas após a administração;

Geritourinárias: azoospermia;

Hematológicas: mielossupressão; a leucopenia e a trombocitopenia podem ser graves; deve-se ter cuidado em pacientes submetidos à radioterapia ou com leucemia secundária:

Miscelânea: desencadeamento da infecção por herpes zoster.

#### 1 a 10%

Auditivas: zumbido; Dermatológicas: alopecia;

Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia;

Gastrointestinais: diarreia, anorexia, sabor metálico;

Locais: tromboflebite/extravasamento: pode causar desconforto venoso local, que pode ser aliviado por banhos quentes e analgésicos. As veias podem apresentar coloração castanha. A mecloretamina é um vesicante forte e pode causar necrose e descolamento tissular;

Processos malignos secundários: foram relatados após vários anos em 1 a 6% dos pacientes tratados;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

SNC: febre, vertigem;

Miscelânea: hipersensibilidade, anafilaxia.

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

Anemia hemolítica, hepatotoxicidade, mielossupressão, neuropatia periférica.

# Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de mecloretamina com natalizumabe, primecrolimo, tacrolimo (tópico) e vacinas (BCG e vírus vivos). A mecloretamina pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas de vírus vivos.

Os níveis e efeitos da mecloretamina podem ser aumentados por pimecrolimo, tacrolimo (tópico) e trastuzumabe. A mecloretamina pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas (BCG, vírus inativados e vivos).

Os níveis e efeitos da mecloretamina podem ser reduzidos por equinácea.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Não há recomendações de ajuste de dose.

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Não há recomendações de ajuste de dose.

# Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial, hemoglobina e contagem de 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).

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.

# **MEGESTROL**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, hormônio; estimulante de apetite; progestina.

Sinônimos: acetato de megestrol.

Apresentação Comercial: Megestat 160 mg/comprimido.

Indicações: tratamento de carcinoma de mama e de endométrio.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/Pré-medicação: não é necessário.

# Preparo/Administração:

Suspensão oral é compatível com água, suco de laranja, suco de maçã, ou suplementos nutricionais lácteos para consumo imediato.

Estabilidade: armazenar em TA.

# Reações Adversas:

# Frequência não definida:

Cardiovasculares: hipertensão, cardiomiopatia, dor torácica, edema, palpitação, edema periférico, falência cardíaca;

SNC: dor de cabeça, insônia, febre, dor, alterações de pensamento, confusão, depressão, hipoestesia, alterações do humor, mal-estar, letargia;

Dermatológicas: erupções cutâneas, alopecia, prurido, erupção vesicular;

Endócrinas e metabólicas: avanço do sangramento e amenorreia, escape (sangramento intermenstrual), alteração no fluxo menstrual, alterações na erosão e secreções cervicais, sensibilidade da mama aumentada, alteração do padrão de sangramento vaginal, hiperglicemia, ginecomastia, diabetes, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, insuficiência adrenal, síndrome de Cushing, hipercalcemia, fogachos;

Gastrointestinais: ganho de peso (não atribuído a edema ou retenção líquida), diarreia, flatulência, vômito, náusea, dispepsia, dor abdominal, constipação, aumento da salivação, xerostomia;

Geniturinárias: impotência, redução da libido, incontinência urinária, infecção do trato urinário, aumento da frequência urinária;

Hematológicas: anemia, leucopenia;

Hepáticas: hepatomegalia, aumento de LDH, icterícia colestática, hepatotoxicidade:

Neuromusculares e esqueléticas: síndrome do túnel carpo, fraqueza, neuropatia, parestesia;

Oculares: ambliopia;

Renais: albuminúria;

Respiratórias: dispneia, tosse, faringite, pneumonia, hiperpneia;

Miscelânea: diaforese, infecção por herpes, infecção, alargamento tumoral.

Relatos após colocação no mercado ou de caso e/ou frequência não definida

Intolerância à glicose, embolia pulmonar, fenômeno tromboembólico, tromboflebite.

Interações Medicamentosas:

O megestrol pode aumentar o efeito hepatotóxico e as concentrações séricas da ciclosporina. Aminoglutetimida pode diminuir os níveis e efeitos do megestrol. Evitar consumo de plantas com propriedades progestagênicas, como bloodroot (Sanguinaria canadensis), chasteberry, damiana, orégano e yucca devido ao risco

de aumento do efeito adverso/tóxico do megestrol.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Excreção urinária de megestrol, no entanto, é relevante. Utilizar com cautela.

# Monitorização:

Observar sinais para fenômenos tromboembólicos, pressão sanguínea, peso; glicose sérica.

#### **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.

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, batatadoce, ovo cozido, açúcar e doces concentrados em excesso, bebidas gaseificadas e leite (derivados) em excesso.

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.

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.

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.

# **MELFALANO**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante.

Apresentação Comercial: Alkeran 50 mg/frasco injetável.

Indicações: tratamento de mieloma múltiplo, carcinoma de ovário, condicionamento de TMO, neuroblastoma na infância.

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: ondansentrona 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 10 mL de diluente próprio (agitar bem para dissolver).

Diluição: 250 - 500 mL de SF para concentração de 0,1 - 0,45 mg/mL.

Estabilidade: após reconstituição é de 90 minutos. Após diluição é de 60 minutos TA.

Tempo de Infusão: IV bôlus em cateter central para doses de 17 - 200 mg/m<sup>2</sup>: 2 - 20 minutos. IV bôlus em acesso periférico para doses de 2 - 23 mg/m<sup>2</sup>: 1 - 4 minutos. Infusão IV: 15 - 20 minutos.

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

#### Reações Adversas:

#### > 10%

Gastrointestinais: vômito:

Hematológicas: mielossupressão, leucopenia, trombocitopenia;

Miscelânea: malignidade secundária.

#### 1 a 10%

Miscelânea: hipersensibilidade.

## Após inserção no mercado de frequência indefinida e relatos:

Agranulocitose, reações alérgicas, alopecia, amenorreia, anafilaxia, anemia, irritação na bexiga, insuficiência de medula óssea (irreversíveis), diarreia, anemia hemolítica, cistite hemorrágica, hemorragia enterocolite necrosante, doença hepática veno-oclusiva, hepatite, pneumonia intersticial, icterícia, náuseas, supressão ovariana, prurido, fibrose pulmonar, mielopatia por radiação, carcinoma secundário, leucemia secundária, síndrome mieloproliferativa secundária, SIADH, hipersensibilidade da pele, necrose da pele, ulceração na pele, vesiculação da pele, esterilidade, estomatite, supressão testicular, elevação da transaminase, vasculite.

#### Interações Medicamentosas:

O melfalano aumenta o risco de nefrotoxicidade da ciclosporina. O melfalano pode aumentar o risco de infecção vacinal. A cisplatina pode aumentar os níveis de efeitos de melfalano. O uso concomitante de altas doses de melfalano com ácido nalidíxico pode ocasionar enterocolite hemorrágica grave. O uso de ciclosporina após TMO pré-condicionado com altas doses de melfalano pode comprometer a função renal.

O melfalano pode reduzir os níveis e efeitos da digoxina.

#### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

BUN>30 mg/dL: reduzir a dose em 50%

Recomendações de algumas clínicas:

Aronoff, 2007 Adultos:

Clcr 10 - 50 mL/minuto: administrar 75% da dose.

Clcr<10 mL/minuto: administrar 50% da dose.

Hemodiálise: administrar dose após a hemodiálise.

Diálise peritoneal contínua: administrar 50% da dose.

Terapia contínua de substituição renal: administrar 75% da dose.

Kintzel.1995

Clcr 46 - 60 mL/minuto: administrar 85% da dose.

Clcr 31 - 45 mL/minuto: administrar 75% da dose.

Clcr < 30 mL/minuto: administrar 70% da dose.

## Ajuste da dose em Insuficiência Hepática:

Melfalano é metabolizado pelo fígado; no entanto, ajuste de dose não parece ser necessário.

#### Monitorização:

Hemograma completo com diferencial e contagem de plaquetas, níveis séricos de eletrólitos 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).

# **MELFALANO (ORAL)**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante.

Apresentação Comercial: Alkeran 2 mg/comprimido.

Indicações: tratamento de mieloma múltiplo, carcinoma de ovário, câncer de mama, policitemia Vera Rubra.

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 com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após a refeição).

Estabilidade: conservar sob refrigeração, protegido da luz.

## Reações Adversas:

#### > 10%

Gastrointestinais: vômito.

Hematológicas: mielossupressão, leucopenia, trombocitopenia.

Miscelânea: malignidade secundária.

## Após colocação no mercado de frequência indefinida e relatos

Agranulocitose, reações alérgicas, alopecia, amenorreia, anafilaxia, anemia, irritação na bexiga, insuficiência de medula óssea (irreversíveis), diarreia, anemia hemolítica, cistite hemorrágica, hemorragia enterocolite necrosante, doença hepática veno-oclusiva, hepatite, pneumonia intersticial, icterícia, náuseas, supressão ovariana, prurido, fibrose pulmonar, mielopatia por radiação, carcinoma secundário, leucemia secundária, síndrome mieloproliferativa secundária, SIADH, hipersensibilidade da pele, necrose da pele, ulceração na pele, vesiculação da pele, esterilidade, estomatite, supressão testicular, elevação da transaminase, vasculite.

## Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante do melfalano com ácido nalidíxico, natalizumabe, rilonacept, vacinas (vivos).

Melfalano pode aumentar os níveis/efeitos da ciclosporina, leflunomida, natalizumabe, vacinas (vivos), antagonistas vitamina K.

Os níveis/efeitos da melfalano podem ser aumentados por ácido nalidíxico e trastuzumabe.

Melfalano pode reduzir os níveis/efeitos dos glicpsídeos cardíacos, vacinas (inativadas/vivos), antagonistas vitamina K.

Os níveis/efeitos do melfalano podem ser reduzidos por equinácea.

Evitar uso do etanol devido à irritação gástrica.

Os alimentos interferem na absorção oral.

## Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Insuficiência renal grave ou moderada: inicialmente considerar uma dose reduzida. Kintzel, 1995: ajuste da dose na presença de toxicidade hematológica.

## Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática

Melfalano é metabolizado pelo fígado, no entanto, ajuste de dose não parece ser necessário.

#### Monitorização:

Hemograma com diferencial e contagem de plaquetas, níveis séricos de eletrólitos e acido 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).

## **MESNA**

Categoria Terapêutica: antídoto.

Sinônimos: 2 - mercaptoetano - sulfonato sódico.

Apresentação Comercial: Mitexan 400 mg/4 mL ampola injetável; Mitexan 400 mg e 600 mg/comprimido revestido.

Indicações: prevenção de toxicidade das oxazafosforinas ao nível das vias urinárias. Prevenção de cistite hemorrágica induzida por ifosfamida. A administração concomitante de mesna é recomendável na terapia citostática com doses altas de ifosfamida, na terapia com doses maciças (acima de 10 mg/kg) de ciclofosfamida ou trofosfamida e em pacientes que apresentem riscos. Estes riscos compreendem principalmente a radioterapia prévia na região da pequena pelve, ocorrência de cistite durante uma terapia anterior com oxazafosforinas e portadores de distúrbios do trato urinário.

Fator de Risco na Gravidez: B.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/Pré-medicação: não é necessário, porém, quando

administrado oralmente, o gosto desagradável pode induzir ao vômito.

Preparo/Administração:

Diluição: diluir em 50 - 1000 mL SF, SG 5% ou ringer lactato.

Estabilidade: armazenar frascos e tabletes intactos em TA. Frascos multidose abertos podem ser armazenados e usados dentro de 8 dias. Após diluição em SG 5% ou ringer lactato é de até 48 horas TA. Após diluição em SF é estável por até 24 horas TA. Soluções em seringas plásticas são estáveis por 9 dias 2 - 8°C ou TA ou temperatura corporal. Soluções de mesna e ifosfamida em ringer lactato são estáveis por 7 dias em PVC. A injeção de mesna é estável por até 7 dias quando diluída 1:2 ou 1:5 com xaropes de sabor uva ou laranja, ou 11:1 para 1:100 em bebidas carbonadas para administração oral.

Tempo de Infusão: administrar IV por infusão curta (15 - 30 minutos) ou contínua. Administração oral do tablete ou da solução parenteral diluída em água, leite, suco ou bebidas carbonadas; pacientes que vomitarem dentro de 2 horas da administração oral de mesna devem repetir a dose ou receber mesna IV.

Potencial vesicante/irritante: não é irritante.

Reações Adversas:

Reportadas como parte de regime quimioterápico.

> 10%

Gastrointestinais: gosto desagradável na boca com administração oral, vômito (secundária ao gosto desagradável depois da administração oral, ou altas doses IV).

< 1%

Anafilaxia, hipersensibilidade, hipertonia, reação no local da injeção, dor nos membros, mialgia, contagem plaquetária diminuída, taquicardia, taquipneia.

Interações Medicamentosas:

A mesna pode diminuir os efeitos da varfarina com alterações questionáveis no controle da coagulação.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

Monitorização:

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).

## **MERCAPTOPURINA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antimetabólito, imunossupressor.

Sinônimos: 6 - mercaptopurina, 6 - MP.

Apresentação Comercial: Purinethol 50 mg/comprimido.

Indicações: tratamento (manutenção e indução) da leucemia linfoblástica aguda.

A bula também faz menção no tratamento de leucemia granulocítica crônica.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: presente no leite materno/containdicada.

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:

De preferência, com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após as refeições). Na LLA, a administração à noite (contra a administração matinal) pode reduzir o risco de recaída.

Diluição (preparações extemporâneas): uma suspensão oral de 50 mg/mL pode ser preparada macerando 30 comprimidos de 50 mg em um gral e, em seguida, misturando-se com uma pequena quantidade de veículo (combinação 1:1 de metilcelulose a 1% e xarope) para produzir uma pasta uniforme. Adicionar quantidade suficiente para produzir 30 mL de suspensão. No rótulo, escrever "agitar bem".

Estabilidade: armazenar em TA. Proteger contra a umidade. As preparações contemporâneas são estáveis por 14 dias em TA.

## Reações Adversas:

## > 10%

Hematológicas: leucopenia, trombocitopenia, mielossupressão, anemia;

Início: 7 - 10 dias: Nadir: 14 - 16 dias:

Recuperação: 21 - 28 dias;

Hepáticas: colestase intra-hepática e necrose centrolobular focal, caracterizadas por hiperbilirrubinemia, ascite, aumento da fosfatase alcalina e AST, icterícia, encefalopatia; reações mais comuns com doses >2,5 mg/kg/dia. Geralmente, ocorrem em 2 meses de terapia, mas podem ocorrer em 1 semana ou ser retardadas por até 8 anos.

#### 1 a 10%

Dermatológicas: hiperpigmentação, rash cutânea;

Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia;

Gastrointestinais: anorexia, diarreia, dor estomacal, estomatite, mucosite, náusea, vômito:

Renais: toxicidade renal;

SNC: febre medicamentosa.

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

Alopecia, fezes tipo piche, glossite, oligospermia, rash cutâneo seco e descamativo. Interações Medicamentosas:

A mercaptopurina pode aumentar os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, natalizumabe, vacinas (vírus vivos).

Os níveis e efeitos da mercaptopurina podem ser aumentados por alopurinol, azatioprina, derivados do ácido 5-aminossalicílico, febuxostate, trastuzumabe.

A mercaptopurina pode reduzir os níveis e efeitos de: antagonista da vitamina K, vacinas (vírus inativados).

Os níveis e efeitos da mercaptopurina podem se reduzidos por equinácea.

Ajuste da dose com o uso concomitante de alopurinol:

Reduzir a dose de mercaptopurina para 1/4 a 1/3 da dose usual.

Ajuste da dose na deficiência da TPMT:

Não estabelecido; geralmente, são necessárias reduções substanciais somente

na deficiência homozigótica.

Idosos: devido ao declínio da função renal com a idade, iniciar com as doses mais baixas recomendadas para adultos.

## Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

A bula aprovada pela FDA recomenda iniciar com doses reduzidas em pacientes com comprometimento renal a fim de evitar a acumulação; contudo, não estão disponíveis recomendações específicas. As seguintes recomendações têm sido utilizadas por alguns clínicos.

Aronoff, 2007: crianças:

Clcr<50ml /min: administrar a cada 48 horas.

Hemodiálise: administrar a cada 48 horas.

Diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC): administrar a cada 48 horas.

Terapia contínua de substituição renal: administrar a cada 48 horas.

## Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

A bula aprovada pela FDA recomenda considerar uma dose reduzida em pacientes com comprometimento hepático; contudo, não estão disponíveis recomendações específicas.

#### Monitorização:

Hemograma com contagens diferencial e plaquetária, provas de função hepática, ácido úrico, urinálise; a genotipagem da TPMT pode identificar indivíduos com risco de toxicidade.

Para uso como terapia imunomodeladora na doença de Crohn ou na colite ulcerativa: monitorizar o hemograma com contagem diferencial semanalmente durante 1 mês e, por fim, monitorização a cada 1 - 2 meses durante o ciclo terapêutico. As provas de função hepática devem ser avaliadas a cada 3 meses.

#### **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).

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).

Mucosite, Estomatite, 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.

## **METOCLOPRAMIDA**

Categoria Terapêutica: antiemético, agente gastrointestinal, procinético.

Sinônimos: cloridrato de metoclopramida monoidratado.

Apresentação Comercial: Plasil 10 mg/2 mL ampola injetável; Plasil 10 mg/ comprimido.

Indicações: oralmente usado no tratamento sintomático da gastroparesia diabética; refluxo gastroesofágico. Como administração IV e IM, usado no tratamento sintomático da gastroparesia diabética; na inserção de tubos de alimentação enterais pós-pilóricos; prevenção e/ou tratamento da náusea e vômito associados à quimioterapia ou pós-cirurgia; como estimulante do esvaziamento gástrico e trânsito intestinal do bário durante exame radiológico.

Fator de Risco na Gravidez: B.

Lactação: presente no leite materno/utilizar com cautela.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Preparo/Administração:

Diluição: não é necessário. Clinicamente, pode ser diluído em 50 mL de SF ou SG 5%.

Tempo de Infusão: administrar IM, IV direto push, infusão curta (15 - 30 minutos), infusão contínua; doses menores (≤ 10mg) de metoclopramida podem ser dadas IV push não diluída por 1 - 2 minutos; doses maiores dadas por infusão intermitente por até 15 minutos; infusão contínua SubQ e administração retal têm sido relatadas.

Nota: administração IV rápida pode estar associada com sensação transiente de ansiedade e agitação, seguidos de sonolência.

Estabilidade: armazenar comprimidos em TA. Armazenar frascos intactos em TA; proteger da luz. Misturas parenterais em SG5% e SF são estáveis por até 24 horas e não necessita de proteção da luz se infundido dentro de 24 horas.

Potencial vesicante/irritante: não é vesicante.

Reacões Adversas:

Frequência nem sempre definida.

Cardiovasculares: bloqueio AV, bradicardia, insuficiência cardíaca crônica, retenção de fluido, rubor (seguido de altas-doses IV), hiper/hipotensão, taquicardia supraventricular;

SNC: sonolência (relacionada à dose), fadiga, agitação, reações distônicas agudas (relacionadas à dose e idade), acatisia, confusão, depressão, tontura, alucinações (raras), cefaleia, insônia, síndrome maligna neuroléptica, sintomas parkinsonianos, ideação suicida, apreensão, discinesia tardia;

Dermatológicas: edema angioneurótico (raro), rash, urticária;

Endócrinas e metabólicas: amenorreia, galactorreia, ginecomastia, impotência;

Gastrointestinais: diarreia, náusea:

Geniturinárias: incontinência, frequência urinária;

Hematológicas: agranulocitose, leucopenia, neutropenia, porfíria;

Hepáticas: hepatotoxicidade (rara);

Oculares: distúrbio visual;

Respiratórias: broncoespasmo, edema laríngea;

Miscelânea: reações alérgicas, metemoglobinemia, sulfemoglobinemia.

Interações Medicamentosas:

Analgésicos opiáceos podem aumentar depressão do SNC. A metoclopramida

pode aumentar os sintomas extrapiramidais ou risco quando usado concomitantemente com agentes psicóticos. A metoclopramida pode aumentar níveis de ciclosporina. Agentes anticolinérgicos antagonizam as ações da metoclopramida. A levodopa e a metoclopramida têm antagonismo mútuo, e, portanto, esta associação é contraindicada. A metoclopramida diminui a biodisponibilidade da digoxina.

Evitar consumo de álcool devido à depressão do SNC.

## Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Administrar 50% da dose usual quando Clcr < 40 mL/min. Pacientes em hemodiálise não necessitam de dose suplementar pois a metoclopramida não é dializável.

#### Monitorização:

Reações distônicas, sinais de hipoglicemia em pacientes usando insulina e tratados para gastroparesia, agitação e confusão. É necessária monitorização cuidadosa da concentração plasmática da digoxina em pacientes submetidos a essa terapia.

#### **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.

# **METOTREXATO**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antimetabólito (Antifolato), antireumático.

Sinônimos: MTX.

Apresentação Comercial: Miantrex 50 mg/2 mL, 500 mg/20 mL e 1g/10 mL frasco injetável.

Indicações: tratamento de neoplasias trofoblásticas gestacionais, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide aguda pró-mielocítica, câncer pulmonar de células pequenas, câncer de cabeça e pescoço (células escamosas), câncer de mama, câncer do endométrio, câncer gástrico, câncer de bexiga, osteossarcoma, sarcoma de partes moles (tumor desmoide), linfoma ou leucemia meníngea, tumores sólidos não operáveis, linfomas não-Hodgkin e linfoma de Burkitt e linfoma das células do manto, linfoma cutâneo primário de células B, psoríase grave, artrite reumatoide, dermatomiosite, doença de Crohn ativa.

Fator de Risco na Gravidez: X.

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:

Baixo (10 - 30%) para doses maiores que 50 até 250mg.

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%) para doses acima de 250 mg.

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: ondansentrona 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: 50 mL - 1000 mL de SF/SG/ringer lactato/Solução de Hartmann. Nos casos de administração IM, SC, e IT (não utilizar apresentação de 1 g/10 mL) não diluir.

Estabilidade: 24 horas TA.

Para intratecal: utilizar produto sem conservante. Pode ser preparado na mesma seringa com dexametasona e citarabina.

Tempo de Infusão:

Bôlus à infusão contínua de 24 a 42 horas, conforme protocolo.

Doses <150 mg em bôlus.

Doses entre 150 e 499 mg IV lento (20 a 30 minutos).

Doses entre 500 mg e 1499 mg IV acima de 1 hora.

Doses acima de 1500 mg IV acima de 4 horas. Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

> 10%

SNC: aracnoidite, toxicidade subaguda, encefalopatia desmielinizante.

Dermatológicas: vermelhidão na pele;

Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia, ovogênisis e espermatogenesis defeituoso;

Gastrointestinais: náusea ou vômito, gengivite, diarreia, estomatite, mucosite, anorexia, glossite e perfuração intestinal;

Hematológicas: leucopenia e trombocitopenia;

Renais: insuficiência renal, nefropatia e azotemia;

Respiratórias: faringite.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: vasculite:

SNC: tontura, mal-estar, encefalopatia, apreensão, febre, tremor;

Renais: disfunção renal (aumento abrupto de creatinina sérica e ureia e uma queda de produção de urina, mais comum em altas doses que pode ser por precipitação da droga);

Respiratórias: pneumocite associada com febre, tosse e infiltrados pulmonares intersticiais;

Dermatológicas: alopecia, rash cutâneo, fotossensibilidade, despigmentação ou hiperpigmentação da pele;

Endócrinas e metabólicas: diabetes:

Genitourinárias: cistite.

Hematológicas: hemorragia;

Hepáticas: aumento de enzimas hepáticas, cirrose e fibrose;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia;

Ocular: visão turva.

## < 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 neurológica aguda (em altas doses: os sintomas incluem confusão, hemiparesia, cegueira transitória, e coma); anafilaxia, alveolite, disfunção cognitiva (tem sido relatada em baixa dosagem), diminuição da resistência às infecções, eritema multiforme, insuficiência hepática, leucoencefalopatia (especialmente após irradiação crânio-espinhal ou repetida à terapia de alta dose), transtornos linfoproliferativos, osteonecrose e necrose dos tecidos moles (com radioterapia), periocardite, erosão em placas (psoríase), apreensão (mais frequente em pacientes pediátricos com LLA), síndrome de Stevens-Johnson, tromboembolismo. Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante do metotrexato com acitretin, natalizumabe, vacinas (vivos).

Metotrexato pode aumentar os níveis/efeitos da ciclosporina, leflunomida, natalizumabe, vacinas (vivos), antagonistas vitamina K.

Os níveis/efeitos do metotrexato podem ser aumentados por acitretin, ciprofloxacino, ciclosporina, eltrombopag, anti-inflamatórios não esteriodais, penicilinas, inibidores da glicoproteína P, inibidores de bomba de prótons, salicilatos, derivados sulfonamida, trastuzumabe, trimetoprima, agentes uricosúricos.

Metotrexato pode reduzir os níveis/ efeitos dos glicosídeos cardíacos, sapropterina, vacinas (inativadas/vivos), antagonistas vitamina K.

Os níveis/efeitos do metotrexato podem ser reduzidos por sequestradores de ácidos biliares, equinácea e indutores glicoproteína P.

Evitar o uso de etanol (pode estar associado ao aumento dos danos hepáticos). Os níveis séricos de metotrexato podem ser reduzidos se administrados junto com alimento. Alimentos ricos em leite podem diminuir a absorção de metotrexato. O folato pode diminuir a resposta da droga.

## Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:

A bula aprovada pela FDA não contém orientações de ajuste da dose.

As seguintes orientações têm sido utilizados por alguns médicos:

Clcr de 61 - 80 mL/min: administrar 75% da dose.

Clcr de 51 - 60 mL/min: administrar 70% da dose.

Clcr de 10 - 50 mL/min: administrar 30 à 50% da dose.

Clcr < 10 mL/min; evitar o uso.

Hemodiálise: não dialisável (0 a 5%); não há necessidade de dose suplementar.

Diálise peritoneal: não há necessidade de dose suplementar.

Efeitos da hemofiltração arteriovenosa contínua: desconhecidos

Arnoff, 2007:

Crianças

Clcr de 10 - 50 mL/min: administrar 50% da dose.

Clcr < 10 mL/min: administrar 30% da dose.

Hemodiálise: administrar 30% da dose.

Diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC): administrar 30% da dose.

Terapia contínua de substituição renal: administrar 50% da dose.

Adultos

Clcr de 10 - 50 mL/min: administrar 50% da dose.

Clcr < 10 mL/min; evitar o uso.

Hemodiálise: administrar 50% da dose

Terapia contínua de substituição renal: administrar 50% da dose.

Kintzel, 1995:

Clcr de 46 - 60 mL/min: administrar 65% da dose.

Clcr de 31 - 45 mL/min: administrar 50% dose.

Clcr < 30mL/min: evitar o uso

#### Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:

A bula aprovada pela FDA não contém orientações de ajuste da dose.

As seguintes orientações têm sido adotadas por alguns clínicos.

Floyd, 2006:

Bilirrubinas: 3,1 - 5 mg/dL ou AST/ALT > 180 unidades: administrar 75%

Bilirrubinas > 5 mg/dL: evitar o uso.

#### Monitorização:

Hemograma e creatinina. Provas de função hepática a cada 3 - 4 meses.

No uso prolongado (especialmente na artrite reumatoide e psoríase), realizar uma biópsia hepática antes do início da terapia e repeti-la a cada dose cumulativa de 1 - 1,5 g. Contagem leucocitária e contagem plaquetária a cada 4 semanas.

Faixa de referência de concentração sérica do metotrexato: níveis terapêuticos variáveis: concentração tóxica variável.

A faixa terapêutica depende da abordagem terapêutica.

Esquemas de alta dose produzem níveis entre 0,1 - 1 µmol/L 24 - 72 horas após a infusão do medicamento.

Concentração tóxica: terapia com baixa dose: > (0,2 µmol/L) e terapia com altadose: (> 1 µmol/L).

#### Conduta Nutricional:

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

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.

# **METOTREXATO (ORAL)**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antimetabólito (antifolato), antireumático, modificador de doença.

Sinônimos: MTX.

Apresentação Comercial: Metrexato 2,5 mg/comprimido.

Indicações: tratamento de neoplasias trofoblásticas, leucemia linfocítica aguda, leucemia menigeal, câncer de mama, câncer de cabeça e pescoço, linfoma cutâneo de células T, câncer de pulmão, linfoma não-Hodgkin, osteosarcoma, tratamento de psoríase, artrite reumatoide.

Fator de Risco na Gravidez: X.

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:

É recomendada a administração de metotrexato oral com estômago vazio/ jejum. Para o caso de náusea, vômito e diarreia, metotrexato oral pode ser administrado com alimento à noite.

## Reacões Adversas:

Dermatológicas: eritema, prurido, urticária, fotossensibilidade, alterações de pigmentação, alopecia, equimose, telangiectasia, acne, furunculose;

Gastrointestinais: náusea, vômito, estomatite ulcerativa, desconforto abdominal, gengivite, faringite, anorexia, diarreia, hematêmese, melena, ulceração gastrointestinal e sangramento, enterite, toxicidade hepática resultante de atrofia aguda hepática, necrose, alteração da gordura, fibrose periportal ou cirrose hepática;

Hematológicas: anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipogamaglobulemia, hemorragia em vários locais, septicemia;

Hepáticas: aumento das enzimas hepáticas;

Renais: nefropatia, insuficiência renal, azotemia, ciscite, hematúria;

Respiratórias: tosse seca, pneumonite intersticial e doença pulmonar intersticial obstrutiva crônica.:

SNC: mal-estar, fadiga, calafrios, febre, vertigem, dor de cabeça, sonolência, visão turva, afasia, hemiparesia,

#### < 1%

Infecção oportunista, artralgia/mialgia, perda do libido/impotência, alteração metabólica, diabetes, osteoporose, morte súbita, dermatite de radiação, queimadura de sol, reações anafláticas.

## Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante do metotrexato com acitretin, natalizumabe, vacinas (vivos).

Metotrexato pode aumentar os níveis/efeitos da ciclosporina, leflunomida, natalizumabe, vacinas (vivos), antagonistas vitamina K.

Os níveis/efeitos do metotrexato podem ser aumentados por acitretin, ciprofloxacino, ciclosporina, eltrombopag, anti-inflamatórios não-esteriodais, penicilinas, inibidores da glicoproteína P, inibidores de bomba de prótons, salicilatos, derivados sulfonamida, trastuzumabe, trimetoprima, agentes uricosúricos. Metotrexato pode reduzir os níveis/efeitos dos glicosídeos cardíacos, sapropterina, vacinas (inativadas/vivos), antagonistas vitamina K.

Os níveis/efeitos do metotrexato podem ser reduzidos por sequestradores de ácidos biliares, equinácea e indutores glicoproteína P.

Evitar o uso de etanol (pode estar associado ao aumento dos danos hepáticos). Os níveis séricos de metotrexato podem ser reduzidos se administrados junto com alimento. Alimentos ricos em leite podem diminuir a absorção de metotrexato. O folato pode diminuir a resposta da droga.

#### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

A terapia de pacientes com função renal deficiente deve ser realizada com extrema cautela e em doses reduzidas porque a disfunção renal retarda a eliminação do metotrexato.

## Monitorização:

Contagem sanguínea completa com diferencial e contagem de plaquetas, testes de função hepática e renal. Em casos de disfunção renal, derrames pleurais ou ascite, a monitorização deve ser mais frequente.

#### 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.

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.

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.

# **MITOMICINA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antibiótico.

Sinônimos: mitomicina/C, MMC.

Apresentação Comercial: Mitocin 5 mg/frasco injetável.

Indicações: adenocarcinoma de estômago, adenocarcinoma de pâncreas, câncer de bexiga, câncer de mama e câncer colorretal.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

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 10 mL de água estéril para injeção (0,5 - 1 mg/mL). Diluição: com SF, SG 5% e ringer lactato (20 - 40 mcg/mL).

Estabilidade: pós-reconstituição é de 14 dias 2 - 8°C ou 7 dias TA para concentração de 0,5 mg/mL, e 7 dias TA para concentração de 1 mg/mL. Neste último caso, não congelar devido ao risco de precipitação. Após diluição: 3 horas TA em SG 5%, 12 horas TA em SF e 24 horas TA em ringer lactato.

Tempo de infusão: IV: (infusão lenta de 15 - 30 min). Intravesical: (instilar na bexiga por até 3 horas - alternar o paciente a cada 15 - 30 minutos). Cirurgia de glaucoma: (aplicar em compressa e pôr em contato com a lesão cirúrgica por 2 - 5 minutos doses e técnicas podem variar).

Potencial vesicante/irritante: vesicante.

#### Reacões Adversas:

#### > 10%

Cardiovasculares: ICC (doses >30 mg/m<sup>2</sup>);

Dermatológicas: alopecia, estrias ungueais ou alteração da cor das unhas.

Gastrointestinais: náusea, vômito e anorexia;

Hematológicas: anemia, mielossupressão (trombocitopenia e leucopenia); SNC: febre.

#### 1 a 10%

Dermatológicas: rash cutâneo;

Gastrointestinais: estomatite;

Neuromusculares e esqueléticas: parestesia;

Renais: aumento de creatinina;

Respiratórias: pneumonite intersticial, infiltrados, dispneia, tosse.

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

Fibrose ou contração vesical (administração intravesical), insuficiência renal, mal-estar, prurido, reações ao extravasamento, síndrome hemolítico-urêmica.

#### Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante da mitomicina com natalizumabe, vacinas (vivos). Mitomicina pode aumentar os níveis/efeitos do leflunomida, natalizumabe, vacinas (vivos). Os níveis/efeitos da mitomicina podem ser aumentados por agentes antineoplásicos (alcaloides da vinca), inibidores glicoproteína P, trastuzumabe.

Mitomicina pode reduzir os níveis/efeitos das vacinas (inativadas/vivos).

Os níveis/efeitos da mitomicina podem ser reduzidos por equinácea, indutores glicoproteína P.

Evitar o uso de cimífuga racemosa (black cohosh), angélica sinensis (dong quai) em tumores dependentes de estrógeno.

#### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Os fabricantes informam que o produto não deve ser administrado em pacientes com creatinina sérica > 1,7 mg/dL. Vários ajustes da dose foram publicados. Uma recomendação representativa: CICr > 10 mL/min (administrar 75% da dose normal).

Efeitos da hemodiálise: desconhecidos.

Ffeitos da CAPD: desconhecidos.

Efeitos da hemofiltração arteriovenosa ou venovenosa contínua: desconhecidos. Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

Embora alguma mitomicina possa ser excretada na bile, não há recomendações específicas relativas ao ajuste da dose no comprometimento.

#### Monitorização:

Contagem plaquetária, hemograma com contagem diferencial, hemoglobina, tempo de protrombina, provas das funções renal e pulmonar.

#### **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).

Mucosite, estomatite 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.

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.

## **MITOXANTRONA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antracíclicos.

#### Sinônimos: MTZ.

Apresentação Comercial: Evomixan 20 mg/10 mL frasco injetável.

Indicações: tratamento do câncer de mama, câncer de próstata, leucemia mieloide aguda, esclerose múltipla.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno/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 SF para injeção ou SG 5% para injeção.

Estabilidade: após diluição, 7 dias TA/sob refrigeração.

Tempo de Infusão: IV rápido (5 - 15 min.) ou IV 1 - 4 horas.

Potencial vesicante/irritante: vesicante.

## Reacões Adversas:

#### > 10%

Cardiovasculares: edema, arritmia, função cardíaca alterada, alteração de ECG; SNC: febre, dor, fadiga, cefaleia;

Dermatológicas: alopecia, prurido, petéquias/equimoses;

Endócrinas e metabólicas: alteração menstrual, amenorreia, hiperglicemia;

Gastrointestinais: náusea, vômito, diarreia, mucosite, estomatite, anorexia, perda/ ganho de peso, constipação, hemorragias gastrointestinais, dor abdominal, dispepsia; Genitourinária: infecção do trato urinário, alteração da urina;

Hematológicas: anemia/redução da hemoglobina, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, neutropenia febril;

Hepáticas: aumento de transaminases, aumento da fosfatase alcalina, aumento de GGT:

Renais: aumento da creatinina, hematúria, aumento de BUN;

Respiratórias: infecção do trato respiratório superior, faringite, dispneia, tosse; Miscelânea: infecção, sepsis, infecção fúngica.

1 a 10%

Cardiovasculares: CHF, isquemia, aumento de LVEF, hipertensão;

SNC: calafrio, ansiedade, depressão, convulsão;

Dermatológicas: micose cutânea, infecção de pele;

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

Gastrointestinais: aftose;

Hematológicas: granulocitopenia, hemorragia;

Hepáticas: icterícia;

Neuromusculares e esqueléticas: dor nas costas, mialgia, artralgia;

Oculares: conjuntivite, visão turva;

Renais: insuficiência renal, proteinúria;

Respiratórias: rinite, pneumonia, sinusite;

Miscelânea: infecção sistêmica, diaforese, desenvolvimento de leucemia secundária.

#### < 1% ou de frequência não definida

Reações alérgicas, reações anafiláticas, anafilaxia, dor toráxica, desidratação, extrava-

samento no local da injeção, pneumonia intersticial, hiperuricemia, hipotensão arterial, flebite no local da perfusão, erupção cutânea, descoloração da esclera, taquicardia, alteração da cor da urina, urticária.

#### Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante da mitoxantrona com natalizumabe, vacinas (vivos). Mitoxantrona pode aumentar os níveis/efeitos da leflunomida, natalizumabe, vacinas (vivos).

Os níveis/efeitos da mitoxantrona podem ser aumentados por trastuzumabe.

Mitoxantrona pode reduzir os níveis/efeitos das vacinas (inativadas/vivos).

Os níveis/efeitos da mitoxantrona podem ser reduzidos por equinácea.

## Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

A segurança e a eficácia não têm sido bem estabelecidas.

Hemodiálise: não há necessidade de dose suplementar.

Diálise peritoneal: não há necessidade de dose suplementar.

Idoso: use com cautela, pacientes idosos têm o clearance diminuído.

## Aiuste da Dose em Insuficiência Hepática:

Os pacientes com insuficiência hepática MS não devem receber mitoxantrona. Não existe nenhuma recomendação oficial para ajuste de dose estabelecida. Pacientes com disfunção hepática severa (bilirrubina > 3,4 mg/dL) tem um AUC 3 vezes maior do que pacientes com função hepática normal.

#### Monitorização:

Hemograma com diferencial, nível sérico de ácido úrico (tratamento para a leucemia), provas de função hepática; para o tratamento de esclerose múltipla, obtenha o teste de gravidez, monitorizar o local da injeção para o extravasamento. Nota: na monitorização cardíaca, antes da iniciação, avaliar todos os pacientes cardíacos relacionados com sinais/sintomas, incluindo história, exame físico e ECG. Avaliar linha base e fração de ejeção periódica do ventrículo esquerdo (FEVE) com ecocardiograma ou cintilografia das câmaras cardíacas (MUGA) ou ressonância magnética. Nos pacientes com esclerose múltipla (EM) para avaliar os sinais cardíacos/sintomas (por história, exame físico e ECG) e avaliar a FEVE (utilizando o mesmo método como base FEVE) antes de cada dose e se os sinais/sintomas de IC desenvolverem. Pacientes com EM devem ser submetidos à avaliação da FEVE após o término da terapia para controlar cardiotoxicidade retardada.

#### 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 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.

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.

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.

## **NELARABINA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antimetabólito.

Apresentação Comercial: Atriance 250 mg ou 5 mg/mL frasco injetável. Indicações: tratamento de recidiva ou refratária de leucemia linfoblástica aguda de células T e linfoma linfoblástico de células T.

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:

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: não necessita de rediluição. A dose necessária pode ser transferida para uma bag vazia ou em frasco de vidro.

Estabilidade: estável em bag/frasco de vidro por 8 horas, TA.

Tempo de Infusão: crianças (infusão de 1 hora).

Adultos: infusão de 2 horas.

Nota: é recomendada a hidratação adequada para a prevenção da síndrome de lise tumoral. Alopurinol pode ser usado se hiperuricemia antecipada.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

#### Reacões Adversas:

#### > 10%

Cardiovasculares: edema periférico, edema;

Dermatológicas: petéquias;

Endócrinas e metabólicas: hipocalemia;

Gastrointestinais: náusea, vômito, constipação, diarreia;

Hematológicas: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, netropenia febril; Hepáticas: transaminase aumentada;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica, fraqueza, parestesia, mialgia; Respiratórias: dispneia, tosse;

SNC: fadiga, febre, sonolência, vertigem, cefaleia, hipoestesia, dor.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: hipotensão, taquicardia sinusal, dor no peito;

SNC: ataxia, confusão, insônia, perda de nível de consciência, depressão, apreensão, disfunção motora, amnésia, equilíbrio desordenado, perda sensorial, afasia, distúrbio de atenção, hemorragia cerebral, coma, encefalopatia, hemiparesia, hidrocefalia, hemorragia intracranial, letargia, leucoencefalopatia, perda de consciência, deficiência mental, paralisia do nervo, dor neuropática, ciática, paralesia, distúrbio sensorial, pertubação da fala;

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia, desidratação, hipoglicemia, hiperglicemia, hipomagnesemia;

Gastrointestinais: dor abdominal, anorexia, estomatite, distensão abdominal, alteração do paladar;

Hepáticas: redução da albumina, aumento da bilirrubina, aumento da transaminase; Neuromusculares e esqueléticas: atralgia, dor nas costas, fraqueza muscular, dor nos membros, rigidez, dor no peito não cardíaca, tremor, disartria, hiporeflexia, hipertonia, incoordenação;

Renais: aumento de creatinina;

Respiratórias: derrame pleural, epistaxe, pneumonia, sinusite, sibilância;

Miscelânia: infecção.

#### < 1% (relatados após colocação no mercado e/ou relatos)

aumento da neuropatia periférica (semelhante à síndrome de Guillain-Barré), desmielinização, infecção oportunista, pneumotórax, leucoencefalopatia multifocal progressiva, parada respiratória, síndrome da lise tumoral.

#### Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante da nelarabina com natalizumabe, rilonacept, vacinas (vivos).

Nelarabina pode aumentar os níveis/efeitos do leflunomida, natalizumabe, vacinas (vivos).

Os níveis/efeitos da nelarabina podem ser aumentados por trastuzumabe.

Nelarabina pode reduzir os níveis/efeitos das vacinas (inativadas/vivos).

Os níveis/efeitos da nelarabina podem ser reduzidos por equinácea.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Sem relatos. Não existem dados suficientes para recomendar ajuste em pacientes com Clcr < 50 mL/min.

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

A nelarabina não foi estudada em pacientes com disfunção hepática.

## Monitorização:

Monitorizar a toxicidade neurológica, sinais e sintomas da síndrome de lise tumoral, estado de hidratação, hemograma com contagem de plaquetas, função 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).

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.

Mucosite, estomatite 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.

## NILOTINIBE

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor da tirosina-quinase.

Apresentação Comercial: Tasigna 400 mg/cápsula.

Indicações: tratamento de leucemia mielógena crônica positiva para o cormossomo Filadélfia (LMC Ph+) em fase crônica e acelerada (refratária ou intolerante à terapia prévia, inclusive ao imatinibe).

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecido/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 com estômago vazio, no mínimo 1 hora antes ou 2 horas depois da alimentação. Evitar o consumo de suco de toranja (grapefruit).

Estabilidade: armazenar em TA.

Vesicante: não se aplica. Reações Adversas:

## > 10%

Cardiovasculares: edema periférico;

Dermatológicas: rash cutâneo, prurido;

Endócrinas e metabólicas: hiperglicemia;

Gastrointestinais: náusea, vômito, constipação, diarreia, aumento da lípase, dor abdominal:

Hematológicas: anemia, neutropenia, trombocitopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, dor em extremidades, mialgia, fraqueza, espasmo muscular, osteoalgia, dorsalgia e/ou lombalgia;

Respiratórias: tosse, nasofaringite, dispneia;

SNC: cefaleia, fadiga, febre.

## 1 a 10%

Cardiovasculares: hipertensão, palpitação, prolongamento do intervalo QT,

Dermatológicas: alopecia, eczema, eritema, hiperidrose, ressecamento da pele, urticária:

Endócrinas e metabólicas: hipofosfatemia, hipocalemia, hiporalemia, hipocalcemia, hiponatremia, redução da albumina, hipomagnesemia;

Gastrointestinais: pancreatite, anorexia, aumento da amilase, desconforto abdominal, dispepsia, flatulência;

Hematológicas: febre neutropênica, pancitopenia;

Hepáticas: hiperbilirrubinemia, aumento da ALT, aumento da fosfatase alcalina, aumento da AST, aumento da gama-GT;

Neuromusculares e esqueléticas: parestesia, dor musculoesquelética;

Respiratórias: derrame pleural, dispneia;

SNC: disfonia, insônia, tontura, vertigem;

Miscelânea: sudorese noturna.

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

Angina, aumento da desidrogenase lática, aumento da troponina, aumento do BUN, bradicardia, candidíase, cardiomegalia, choque hemorrágico, confusão mental, coronariopatia, crise hipertensiva, depressão, derrame pericárdico, diabete mellitus, diplopia, disfunção erétil, disfunção ventricular, disnúria, doença similar à influenza, dor torácica, edema cerebral, edema facial, edema periorbitário, edema pulmonar, elevação da creatinina, enxaqueca, epistaxe, equimose, eritema nodoso, esofagite ulcerativa, estomatite, extrassistolia, fibrilação artrial, flutter cardíaco, gastrenterite, ginecomastia, hematêmese, hematoma, hematúria,

hemorragia GI, hemorragia intracraniana, hemorragia ocular, hemorragia retroperitoneal, hepatite, hepatomegalia, hepatotoxicidade, herpes simples, hiper e hipotireoidismo, hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipertensão pulmonar, hipoglicemia, hipotensão arterial, icterícia, inchaço articular, IM, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, ITU, leucocitose, melena, neurite óptica, neuropatia periférica, papiledema, perda da consciência, perfuração de úlcera GI, pericardite, petéquias, pneumonia, pneumopatia intersticial, rash esfoliativo, redução da acuidade visual, sepse, sopro cardíaco, subíleo parlítico, tiroidite, trombocitose, turvamento da visão, ulceração bucal.

#### Interações Medicamentosas:

O nilotinibe pode aumentar os níveis e efeitos de agentes indutores de prolongamento do intervalo QTc, antagonistas da vitamina K, etexilato de dabigatrana, natalizumabe, nebivolol, substratos da CYP2C8 (alto risco); substratos de CYP2C9 (alto risco), substratos da VYP2D6, substrato da glicoproteína-P, rivaroxabana, tamoxifeno, tetrabenazina, tioridazina, topotecano, vacinas (organismos vivos), ziprasidona.

Os níveis e efeitos do nilotinibe podem ser aumentados por alfuzosina, ciprofloxacino, gadobutrol, inibidores da CYP3A4 (moderados), inibidores da CYP3A4 (fortes), trastuzumabe.

O nilotinibe pode reduzir os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, codeína, glicosídeos cardíacos, tramadol, vacinas (organismos inativados).

Os níveis e efeitos do nilotinibe podem ser reduzidos por equinácea, fitoterápicos (indutores da CYP2A4), inibidores da CYP3A4 (fortes).

Ajuste da dose para administração concomitante de inibidores e indutores da CYP3A4:

Inibidores da CYP3A4: o uso concomitante de um inibidor forte da CYP3A4 com o nilotinibe não é recomendado. Se um inibidor forte da CYP3A4 for necessário, é aconselhável a interrupção do tratamento com o nilotinibe; caso não seja possível a interrupção da terapia e caso não se consiga evitar o uso concomitante, considerar a redução da dose do nilotinibe pela metade para 400 mg 1 vez ao dia, com monitorização rigorosa, sobretudo do intervalo QT. Quando um inibidor forte da CYP3A4 for interrompido, esperar pelo período de eliminação dos medicamentos do corpo antes de ajustar a dose do nilotinibe para mais.

Indutores da CYP3A4:o uso concomitante de um indutor forte da CYP3A4 com o nilotinibe não é recomendado. Se um indutor forte da CYP3A4 for necessário, a dose do nilotinibe talvez tenha de ser aumentada, com monitorização rigorosa. Quando o indutor forte da CYP3A4 for interrompido, reduzir o nilotinibe para a dose indicada.

#### Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

Não estudado em pacientes com creatinina sérica 1,5 vezes acima do limite superior de normalidade; contudo, o nilotinibe e seus metabólitos apresentam excreção renal mínima. Por esta razão, os ajustes da dose podem não ser necessários na presença de disfunção renal.

## Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

Não estudado em pacientes com comprometimento hepático, o metabolismo do nilotinibe é basicamente hepático; ter cuidado.

Para hepatotoxicidade durante o tratamento:

Se a bilirrubina estiver 3 vezes acima do limite superior de normalidade (≥ grau 3): suspender o tratamento, monitorizar o nível da bilirrubina, retomar o tratamento com 400 mg 1 vez ao dia quando a bilirrubina retornar para um valor  $\leq 1,5$  vezes o limite superior de normalidade ( $\leq$  grau1).

Se a ALT ou a AST estiver 5 vezes acima do limite superior de normalidade (≥ grau 3): suspender o tratamento; monitorizar os níveis das transaminase; retomar o tratamento com 400 mg 1 vez ao dia diariamente quando o ALT ou AST retornar para um valor  $\leq 2.5$  vezes o limite superior de normalidade ( $\leq$  grau1).

## Ajuste da Dose na Toxicidade:

#### Toxicidade hematológica:

Contagem absoluta de neutrófilos 1.000/mm<sup>3</sup> e/ou plaquetas 50.000/mm<sup>3</sup>. Suspender o tratamento; monitorizar as contagens sanguíneas.

Contagem absoluta de neutrófilos 1.000/mm³ e de plaquetas 50.000/mm³ em até 2 semanas: continuar com 400 mg 2 vezes ao dia.

Contagem absoluta de neutrófilos 1.000/mm<sup>3</sup> e/ou plaquetas 50.000/mm<sup>3</sup> por mais de 2 semanas: reduzir a dose para 400 mg 1 vez ao dia.

#### Toxicidade não hematológica:

Amilase ou lipase ≥ 2 vezes o limite superior de normalidade (≥ grau 3): suspende o tratamento; monitorizar os níveis séricos de amilase ou lipase: retomar o tratamento com 400 mg 1 vez ao dia quando a lipase ou a amilase retornar para ≤ 1,5 vezes o limite superior de normalidade (≤ grau 1).

Toxicidade não hematológica moderada ou grave clinicamente significativa: suspender o tratamento; na resolução da toxicidade, retomar o tratamento com 400 mg 1 vez ao dia; a dose pode retornar para 400 mg 2 vezes ao dia se apropriando do ponto de vista clínico.

Ajuste da dose em caso de prolongamento do intervalo QT.

QTc > 480 ms: suspender o tratamento; monitorizar e corrigir os níveis de potássio e magnésio.

Se em até 2 semanas:

O QTcF retornar a < 450 ms e dentro de 20 ms do valor basal em até 2 semanas: continuar com 400 mg 2 vezes ao dia.

O QTcF retornar para 450 - 480 ms: reduzir a dose para 400 mg 1 vez ao dia. Se o QTcF estiver acima de 480 ms após a redução da dose para 400 mg 1 vez ao dia: interromper a terapia.

#### Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial (a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses, depois mensalmente); mensuração (basal e periódica) de eletrólitos (incluindo potássio e magnésio); função hepática basal e periódica (AST e ALT, bilirrubina, fosfatase alcalina); lipase sérica (basal e periódica); avaliações da medula óssea; avaliações da medula óssea; ECG (basal, 7 dias após o início do tratamento ou dos ajustes da dose, e depois 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.

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 a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortalicas 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.

# **NILUTAMIDA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antiandrogênio não esteroidal.

Apresentação Comercial: Anandron 50 mg/comprimido

Indicações: tratamento de câncer de próstata.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: não indicado para uso em mulheres.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/Pré-medicação: não é necessário.

Preparo/Administração:

A nilutamida pode ser administrada sem necessidade de alimento.

Estabilidade: conservar protegido da luz, umidade e calor excessivo.

#### Reações Adversas:

#### > 10%

SNC: cefaleia, insônia;

Endócrinas e metabólicas: fogachos, ginecomastia;

Gastrointestinais: náusea, dor abdominal, constipação, anorexia;

Geniturinárias: atrofia testicular, diminuição da libido;

Hepáticas: aumento das transaminases;

Oftálmicas: comprometimento da visão noturna (geralmente reversível com redução da dose, podendo ser considerada a descontinuação da droga);

Respiratórias: dispneia.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: dor torácica, edema, falência cardíaca, hipertensão, síncope;

SNC: tontura, sonolência, mal-estar, hipoestesia, depressão;

Dermatológicas: prurido, alopecia, pele seca, erupções cutâneas;

Endócrinas e metabólicas: reações similares ao dissulfiram (fogachos, erupções cutâneas), síndrome gripal, febre;

Gastrointestinais: vômito, diarreia, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, melena, perda de peso, xerostomia;

Geniturinárias: hematuria, nocturia;

Hematológicas: anemia;

Hepáticas: hepatite;

Neuromusculares e esqueléticas: artrite, parestesia;

Oftálmicas: cromatopsia, visão anormal, catarata, fotofobia;

Respiratórias: pneumonite intersticial (comumente dispneia exercional, tosse, dor torácica e febre, ocorrendo com mais frequência dentro dos 3 primeiros meses de tratamento), rinite;

Miscelânea: diaforese.

Eventos pós-comercialização e/ou casos relatados: anemia aplástica. Interações Medicamentosas:

Inibidores da CYP2C19, como delavirdina, fluconazol, fluvoxamina, genfibrozil, isoniazida, omeprazol e ticlopidina, podem aumentar os níveis e efeitos da nilutoxida.

Indutores da CYP2C19, como aminoglutetimida, carbamazepina, fenitoína e rifampina, podem diminuir os níveis e efeitos da nilutamida.

Devido à sua ação sobre certas enzimas microssomais, a nilutamida pode reduzir o metabolismo hepático de algumas substâncias como antagonistas da vitamina K, fenitoína, propranolol, clordiazepóxido, diazepam e teofilina. Como resultado, os níveis plasmáticos destes fármacos ou de outros com metabolismo similar podem ser aumentados e, portanto, pode ser necessário realizar ajuste posológico.

Evitar consumo de etanol devido ao risco de reações sistêmicas (rubor, hipotensão, mal-estar). Evitar uso de erva-de-são-joão devido à diminuição dos níveis da nilutamida.

## Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Em caso de aparecimento de sinais ou sintomas clínicos indicativos de hepatite (náusea, vômito, dor abdominal ou icterícia), os níveis de transaminases (ALT/AST) devem ser monitorizados. Se os níveis ultrapassarem três vezes o limite superior da normalidade, o tratamento com nilutamida deve ser descontinuado. Monitorização:

Realizar radiografia torácica e descontinuar tratamento caso o paciente apresente dispneia. Em caso de ocorrência de pneumonite intersticial, o tratamento com nilutamida deve ser descontinuado. Avaliação das funções respiratória e hepática devem ser realizadas em todos os pacientes antes do início do tratamento. Os níveis de transaminases (ALT/AST) devem ser monitorizados. Se os níveis ultrapassarem três vezes o limite superior da normalidade, o tratamento com nilutamida deve ser descontinuado. Realizar testes laboratoriais apropriados quando paciente apresentar os primeiros sintomas/sinais de injúria hepática (icterícia, urina escura, fadiga, dor abdominal ou sintomas gastrointestinais inexplicáveis). Monitorizar testes de coagulação sanguínea quando houver administração de nilutamida concomitante à antagonista de vitamina K, considerando ajuste de dose se necessário.

Os pacientes devem ser orientados a comunicar quaisquer sintomas respiratórios ou sugestivos de alteração 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).

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.

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.

# **NIMOTUZUMABE**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, anticorpo monoclonal.

Apresentação Comercial: Cimaher 50 mg/10 mL frasco injetável.

Indicações: tratamento de astrocitomas de alto grau (pediátrico), gliomas e câncer de cabeça e pescoço.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: excreção no leite materno desconhecido/não recomendada. Não deve ser utilizado em lactantes.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico mínimo (<10%).

Pré-medicação:

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: 250 mL de SF.

Estabilidade: após diluição é de 72 horas TA.

Tempo de Infusão: IV durante 30 minutos.

Não refrigerar devido ao risco de cristalização.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

## Reações Adversas:

#### Mais comuns:

Gastrointestinais: náusea, vômito:

SNC: febre, tremor, calafrios, cefaleia, fadiga.

Menos comuns: desorientação, sonolência, mialgia, déficit motor, boca seca, rubor, fraqueza nos membros inferiores, aumento da creatinina, dor no peito, leucopenia, cianose na boca.

#### Interações Medicamentosas:

A interação de nimotuzumabe com outras drogas citostáticas não foi totalmente avaliada até o momento. Foi observado sinergismo ou potencialização da atividade antitumoral quando outros agentes inibidores do EGFR são usados

em combinação com nimotuzumabe. Nimotuzumabe mostrou potencializar o efeito da cisplatina quando associados, sem agravar o perfil de toxicidade.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Não há nenhuma recomendação.

## Monitorização:

Hemoglobina e hematócrito, contagem leucocitária e plaquetária, transaminases (ALT/AST), fosfatase alcalina, creatinina e bilirrubina.

#### **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.

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.

**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).

## **ONDANSETRONA**

Categoria Terapêutica: antiemético, antagonista seletivo do receptor de 5HT3.

Sinônimos: cloridrato de ondansetrona.

Apresentação Comercial: Zofran 4 mg/2 mL e 8 mg/4 mL ampola injetável; Zofran 4 mg e 8 mg/comprimido.

Indicações: prevenção da náusea e vômito associados com antineoplásicos altos e moderadamente emetogênicos; radioterapia em pacientes submetidos à irradiação corporal total ou frações no abdômen; prevenção da náusea e vômito pós-operatórios, mesmo sem ter recebido dose profilática.

Fator de Risco na Gravidez: B.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/utilizar com cautela.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Preparo/Administração:

Os comprimidos podem ser administrados com ou sem alimento.

Diluição: diluir em 50 mL SF ou SG 5%.

Estabilidade: a solução oral é estável em TA, protegida da luz. A bolsa, os comprimidos e os frascos são estáveis entre 2 - 30°C, protegidos da luz. Após diluição é estável por 48 horas, TA.

Tempo de infusão: IM deve ser administrado sem diluir. No caso de IV, devese administrar a primeira dose 30 minutos antes do início da quimioterapia; a preparação IV pode ser administrada oralmente. No caso de injeção IV, administrar doses únicas para prevenção de náusea e vômito pósoperatórios durante 2 - 5 minutos sem diluir. Para infusões intermitentes, administrar a solução diluída durante 15 - 30 minutos; infusões contínuas são raramente usadas.

Potencial vesicante/irritante: não é irritante.

Reacões Adversas:

> 10%

SNC: cefaleia, mal-estar, fadiga; Gastrointestinais: constipação.

1 a 10%

SNC: sonolência, febre, tontura, ansiedade, sensação de frio;

Dermatológicas: prurido, rash; Gastrointestinais: diarreia;

Geniturinárias: desordens ginecológicas, retenção urinária;

Hepáticas: transaminases aumentadas;

Locais: reação no local da injeção (dor, vermelhidão, queimação);

Neuromusculares e esqueléticas: parestesia;

Respiratórias: hipóxia.

< 1%:

Anafilaxia, angina, broncoespasmo, mudanças ECG, sintomas extrapiramidais, preensão, hipocalemia, taquicardia, eventos vasculares oclusivos.

Eventos adversos relatados pós-comercialização:

Reações anafilactoides, angioedema, arritmia, cegueira, visão turva, bradicardia, parada cardiopulmonar, dispneia, reações distônicas, alterações eletrocardiográficas, rubor, soluços, reações de hipersensibilidade, hipotensão edema laríngea, laringoespasmo, crise oculogírica, palpitação, contrações ventriculares prematuras, intervalo QT aumentado, choque, estridor, taquicardia supreventricular, síncope, urticária, arritmia ventricular.

## Interações Medicamentosas:

A ondansetrona pode aumentar o efeito hipotensivo da apomorfina e, portanto, o uso concomitante é contraindicado. Indutores da CYP3A4 podem diminuir os níveis e efeitos da ondansetrona, como aminoglutetimida, carbamazepina, nafcilina, navirapina, fenobarbital, fenitoína e rifamicina.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Para doença hepática severa, não administrar mais que 8 mg por dia.

#### Monitorização:

Monitorizar atentamente pacientes com menos de 4 meses de idade.

**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.

## **OXALIPLATINA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante, antineoplásico, análogo da platina.

Apresentação Comercial: Eloxatin 50 mg/10 mL e 100 mg/20 mL frasco injetável. Indicações: tratamento do câncer de cólon e câncer colorretal.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecido/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: ondansentrona 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: 250 - 500 mL de SG 5%. Não diluir em SF.

Estabilidade: 24 horas, TA.

Tempo de infusão: infusão de 2 - 6 horas. Durante a infusão de oxaliplatina, evitar gelados.

Potencial vesicante/irritante: vesicante.

#### Reações Adversas:

#### > 10%

Gastrointestinais: náusea, vômito, constipação, dor abdominal, diarreia, estomatite; Hematológicas: anemia, leucopenia, trombocitopenia;

Hepáticas: aumento de AST, aumento de ALT, aumento de bilirrubinas totais;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica (pode ser limitadora da dose), dorsalgia ou lombalgia;

Respiratórias: dispneia, tosse;

SNC: dor, febre, cefaleia, insônia.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: edema, dor torácica, edema periférico, rubores, tromboembolia;

Dermatológicas: rash cutâneo, alopecia, síndrome mão-pé;

Endócrinas e metabólicas: desidratação, hipocalemia;

Gastrointestinais: dispepsia, alteração do paladar, flatulência, mucosite, disfagia, refluxo gastroesofágico;

Genitourinárias: disúria;

Locais: reações no local da injeção;

Hematológicas: neutropenia;

Neuromusculares e esqueléticas: rigidez, artralgia;

Oculares: lacrimejamento anormal; Renais: aumento de creatinina sérica: Respiratórias: infecções das vias aéreas superiores, rinite, epistaxe, faringite, disestesia, faringolaríngea;

SNC: tontura;

Miscelânea: reações alérgicas, hipersensibilidade (broncoespasmo, diaforese, falta de ar, hipotensão arterial, prurido, rubores faciais, síncope, urticária), soluços.

## Relatos após comercialização e/ou de caso

Acidose metabólica, anemia hemolítica (imunoalergia, angioedema, aumento da fosfatase alcalina, aumento de INR, aumento do tempo de protrombina, choque anafilático, colite, disartria, distúrbios do campo visual, doenças pulmonares intersticiais, extravasamento (incluindo necrose), fasciculação, fibrose pulmonar, hepatopatia veno-oclusiva (síndrome da obstrução sinusoidal e fibrose perisinusoidal), hepatotoxicidade, hipocalemia (devido à diarreia e/ou vômito intenso), íleo paralítico, insuficiência renal aguda, nefropatia intersticial (aguda), neurite óptica, obstrução intestinal, pancreatite, paralisia de nervos cranianos, perda de refluxos tendinosos profundos, pneumonia eosinofílica, redução da acuidade visual, sinal de Lhermittes, síndrome hemolítico-urêmica, surdez, trombocitopenia (imunoalérgica).

#### Interações Medicamentosas:

Derivados do taxano podem aumentar a toxicidade da oxaliplatina quando administrados antes da platina sob a forma de infusões sequenciais.

Evitar o uso concomitante da oxaliplatina com natalizumabe, vacinas (vivos). Oxaliplatina pode aumentar os níveis/efeitos da leflunomida, natalizumabe, derivados dos taxanos, topotecana, vacinas (vivos), antagonistas vitamina K.

Os níveis/efeitos da oxaliplatina podem ser aumentados por trastuzumabe. Oxaliplatina pode reduzir os níveis/efeitos dos glicosídeos cardíacos, vacinas (inativadas/vivos), antagonistas vitamina K.

Os níveis/efeitos da oxaliplatina podem ser reduzidos por equinácea.

## Ajuste da Dose na Toxicidade:

No caso de toxicidade aguda, prolongar o tempo de infusão. Para eventos neurossensoriais de grau 2 persistentes (acima de 7 dias), a dose de oxaliplatina deve ser reduzida. Caso os sintomas persistam, recomenda-se reduzir a dose para 75 mg/m² em câncer de cólon estágio III e reduzir a dose para 65 mg/m<sup>2</sup> em câncer de cólon avançado. Considerar a suspensão temporária da oxaliplatina para a neuropatia grau 2 com duração > 7 dias a despeito da redução da dose. Para eventos neurossensoriais grau 3, considerar a suspensão da oxaliplatina. Outras toxicidades: após recuperação de toxicidade GI graus 3 - 4, neutropenia grau 4 ou trombocitopenia graus 3 - 4, recomenda-se reduzir a dose de oxaliplatina para 75 - 65 mg/m<sup>2</sup> nos casos de câncer de cólon estágio III e câncer colorretal avançado, respectivamente.

#### Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

A bula aprovada pela FDA não contém recomendação de ajuste da dose renal. Apesar da via de eliminação ser renal, os pacientes com disfunção renal (Clcr 20 - 59 mL/min) toleram bem ao tratamento e não necessitam de redução da dose (Takimoto, 2003). Considerar descontinuidade do tratamento ou mudança do regime quimioterápico se Clcr < 20 mL/min.

#### Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial, creatinina sérica, provas da função hepática (incluindo ALT, AST e bilirrubinas); sinais de neuropatia, hipersensibilidade e/ou efeitos respiratórios; postergar a administração até que a contagem de neutrófilos seja  $\geq 1.5 \times 10^{9}/L$  e a plaqueta  $\geq 75 \times 10^{9}/L$ .

#### 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.

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.

## **PACLITAXEL**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antimicrotubular.

Apresentação Comercial: Taxol 30 mg/5 mL, 100 mg/16,7 mL e 300 mg/50 mL frasco injetável.

Indicações: tratamento do câncer de mama; câncer de não-pequenas células; câncer (carcinoma) de ovário; sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS; câncer de bexiga, câncer de colo do útero; câncer de pulmão pequenas células; câncer de cabeça e pescoço; adenocarcinoma de primário desconhecido.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecido/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.

Ranitidina 50 mg, IV.

Preparo/Administração:

Diluição: 250 mL a 500 mL de SF ou SG 5%, em concentração de 0,3 mg - 1,2 mg/mL. Utilizar recipiente isenta de PVC e filtro *in-line* de 0,22 microns.

Estabilidade: após diluição: 27 horas, TA.

Tempo de infusão: IV durante 1 a 96 horas, conforme o protocolo. Deve ser

infundido antes de derivados de platina. Intraperitoneal durante 1 a 2 horas.

Potencial vesicante/irritante: irritante.

#### Reacões Adversas:

#### > 10%

Cardiovasculares: rubores, anormalidades eletrocardiográficas, edema, hipotensão arterial;

Dermatológicas: rash cutâneo, alopecia;

Gastrointestinais: náusea e/ou vômito, diarreia, mucosite, estomatite, dor abdominal:

Hematológicas: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, sangramento; Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina e de AST;

Renais: aumento da creatinina (apenas em pacientes com sarcoma de Kaposi);

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica, artralgia e/ou mialgia;

Locais: reação no local da injeção (eritema, sensibilidade, alteração da cor da pele, edema);

Miscelânea: reações de hipersensibilidade, infecção.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: bradicardia, taquicardia, alterações do ritmo, hipertensão arterial, síncope, trombose venosa;

Dermatológicas: alterações ungueais; Hematológicas: neutropenia febril;

Respiratórias: dispneia;

Hepáticas: aumento de bilirrubinas.

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

Alterações necróticas e ulcerações após extravasamento, anafilaxia, ataxia, aumento do lacrimejamento, bloqueio atrioventricular, calafrios, celulite, colite isquêmica, conjuntivite, crises convulsivas, desidratação, distúrbios da condução cardíaca, distúrbios visuais (escotomas cintilantes), dorsalgia e/ou lombalgia, embolia pulmonar, encefalopatia hepática, enduração, enterocolite, enterocolite neutropênica, esfoliação cutânea, extravasamento irradiado, fibrilação atrial, fibrose cutânea, fibrose pulmonar, flebite, hipersensibilidade da pele irradiada, ICC, íleo paralítico, infarto do miocárdio, insuficiência renal, mal-estar, necrólise epidérmica tóxica, necrose cutânea, necrose hepática, neuroencegalopatia, obstrução intestinal, ototoxicidade (zumbido e perda da audição), pancreatite, perfuração intestinal, pneumonia intersticial, pneumonite por radiação, prurido, rash cutâneo maculopapular, síndrome de Stevens-Johnson, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular (assintomática).

## Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante da paclitaxel com natalizumabe, vacinas (vivos).

Paclitaxel pode aumentar os níveis/efeitos dos agentes antineoplásicos (antraciclinas), doxorrubicina, leflunomida, natalizumabe, trastuzumabe, vacinas (vivos), vinorelbina.

Os níveis/efeitos da paclitaxel podem ser aumentados por inibidores CYP2C8 (forte e moderado), inibidores CYP2C9 (forte e moderado), inibidores CYP3A4 (forte e moderado), dasatinibe, deferasirox, inibidores glicoproteína P, derivados da platina, trastuzumabe.

Paclitaxel pode reduzir os níveis/efeitos da saxagliptina, vacinas (inativadas/vivos). Os níveis/efeitos do paclitaxel podem ser reduzidos por indutores CYP2C8 (altamente efetivo), indutores CYP2C9 (altamente efetivo), indutores CYP3A4 (forte), deferasirox, equinácea, ervas (indutores inibidores CYP3A4), peginterferon alfa 2a, indutores, glicoproteína P, trastuzumabe.

Evitar o uso com cimicífuga e angélica chinesa em tumores dependentes de estrogênio. Evitar valeriana, erva-de-são-joão, kava-kava.

## Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

Não há diretivas na bula aprovada pela FDA para o ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal. Porém, foi relatado na literatura que não é necessário o ajuste da dose para adultos com Clcr < 50mL/min (Aronoff, 2007).

#### Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

Estas recomendações baseiam-se no primeiro ciclo terapêutico do paciente, no qual a dose usual é de 135 mg/m² ao longo de 24 horas ou 175 mg/m² ao longo de 3 horas em paciente com função hepática normal. A dose dos ciclos subsequentes deve ser baseada na tolerância individual. Não há ajustes disponíveis para outros esquemas.

Considerando uma infusão de 24 horas, se:

- o valor das transaminases for até 2 vezes o limite superior e o valor de bilirrubinas for ≤ 1,5 mg/dL, ajustar a dose para 135 mg/m²;
- os valores das transaminases forem de 2 a 10 vezes o limite superior e o valor de bilirrubina for  $\leq 1,5$  mg/dL, ajustar a dose para 100mg/m<sup>2</sup>;
- os valores das transaminases forem até 10 vezes o limite superior e o valor de bilirrubina variar entre 1, 6 7,5 mg/dL, ajustar a dose para 50 mg/m²;
- os valores das transaminases forem ≥ que 10 vezes o limite superior ou o valor de bilirrubina for > 7,5 mg/dL, evitar o uso.

Considerando uma infusão de 3 horas, se:

- o valor das transaminases for até 10 vezes o limite superior e o valor de bilirrubinas for até 1,25 vezes o limite superior, ajustar a dose para 175 mg/m²;
- o valor das transaminases for até 10 vezes o limite superior e o valor de bilirrubinas for 1,26 2 vezes o limite superior, ajustar a dose para 135 mg/m²;
- o valor das transaminases for até 10 vezes o limite superior e o valor de bilirrubinas for 2,01 5 vezes o limite superior, ajustar a dose para 90 mg/m²;
- o valor das transaminases for ≥ que 10 vezes o limite superior ou o valor de bilirrubinas for > que 5 vezes o limite superior, evitar o uso.

# Modificação da Dose para imunossupressão na AIDS em estágio avançado:

O paclitaxel não deve ser administrado a pacientes com HIV se a contagem de neutrófilos inicial ou subsequente for inferior a 1000 células/mm³. As modificações adicionais incluem: redução da dose de dexametasona na pré-medicação para 10 mg VO; redução da dose em 20% para pacientes que apresentam neuropatia periférica grave ou neutropenia intensa (contagem de neutrófilos < 500 células /mm³ por 1 semana ou mais); quando houver indicação clínica, iniciar a terapia concomitante com fator de crescimento hematopoiético (G-CSF).

#### Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial; monitorizar reações de hipersensibilidade, sinais vitais (frequentemente durante a primeira hora de infusão) e monitoramento cardíaco contínuo (pacientes com distúrbios de condução).

#### **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.

**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.

## PACLITAXEL-ALBUMINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antimicrotubular.

Sinônimos: NAB-paclitaxel, paclitaxel ligado à albumina, paclitaxel ligado à proteína.

Apresentação Comercial: Abraxane 100 mg/frasco injetável (contém albumina humana).

Indicações: 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: 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: Iorazepam 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 20 mL de SF na concentração recomendada de 5 mg/mL.

Diluição: não diluir.

Não utilizar filtro in-line.

Estabilidade: após reconstituição - 8 horas, TA/sob refrigeração (2 - 8°C).

Tempo de Infusão: IV em 30 minutos.

Nota: quando administrado concomitantemente com derivados de platina, deve administrar primeiro o taxano.

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: anormalidades eletrocardiográficas;

Dermatológicas: alopecia;

Gastrointestinais: náusea, vômito, diarreia;

Hematológicas: anemia, neutropenia;

Hepáticas: aumento de AST, aumento da fosfatase alcalina, aumento de gama-GT; Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia sensorial, fraqueza, mialgia e/ou

atralgia;

Oculares: distúrbios visuais: Respiratórias: dispneia: Miscelânea: infecção.

1 a 10%

Cardiovasculares: edema, hipotensão arterial, eventos cardiovasculares;

Gastrointestinais: mucosite:

Hematológicas: febre neutropênica, sangramento, trombocitopenia;

Hepáticas: aumento de bilirrubinas;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica;

Renais: aumento de creatinina;

Respiratórias: tosse;

Miscelânea: reação de hipersensibilidade.

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

Acidente vascular, alteração da cor das unhas, alterações da pigmentação ungueal, ataque isquêmico passageiro, ataque vascular cerebral, bradicardia, embolia, eritema, infarto do miocárdio, isquemia cardíaca, neuropatia motora, paralisia de nervos cranianos, pele irradiada, pneumotórax, prurido, rash cutâneo maculopapular, reações de fotossensibilidade, reações no local da injeção, síndrome mão-pé, trombose.

#### Reações Adversas:

Relatadas com o paclitaxel (ligado à proteína): aumento do lacrimejamento, celulite, colite isquêmica, conjuntivite, encefalopatia hepática, enduração, enterocolite neutropênica, esfoliação cutânea, extravasamento irradiado, fibrose, fibrose pulmonar, flebite, íleo paralítico, lesão do nervo óptico, necrólise epidérmica tóxica, necrose, necrose hepática, neuropatia autônoma, obstrução intestinal, pacreatite, perfuração intestinal, pneumonia decorrente da radiação, pneumonia intersticial, síndrome Stevens-Johnson.

#### Interações Medicamentosas:

Inibidores da CYP2C8 podem aumentar os níveis e efeitos do paclitaxel; são exemplos desses inibidores: cetoconazol, genfibrozila, montelucaste e ritonavir. Inibidores CYP3A4 podem aumentar os níveis e efeitos do paclitaxel; são exemplos desses inibidores: antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinibe, inibidores da protease, isoniazida, nefazodona, nicardipino, propofol, quinidina, telitromicina e verapamil. O paclitaxel pode aumentar os níveis e a toxicidade de antraciclinas. A terapia concomitante de derivados do taxano e derivados da platina podem aumentar a toxicidade hematológica quando o derivado da platina é administrado primeiro.

Inibidores da CYP2C8 podem diminuir os níveis e efeitos do paclitaxel; são exemplos desses indutores: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, rifapentina e secobarbital. Indutores da CYP3A4 podem diminuir os níveis

e efeitos do paclitaxel; são exemplos desses indutores: aminoglutetimida, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, nafcilina, nevirapina e rifamicinas.

O paclitaxel pode diminuir a absorção da digoxina (comprimidos).

Erva-de-são-joão: pode diminuir os níveis do paclitaxel e aumentar a depressão do SNC.

Cimicífuga e angélica chinesa: em tumores dependentes de estrogênio.

Centella asiática, kava-kava e valeriana: podem aumentar a depressão SNC.

## Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

A segurança não foi estabelecida para pacientes com creatinina sérica > 2 mg/dL. Usar com cautela.

#### Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Os efeitos da disfunção hepática (bilirrubinas séricas > 1,5 mg/dL) são desconhecidos; não há recomendações disponíveis sobre o ajuste da dose.

## Ajuste de Dose na Toxicidade:

Neutropenia grave (< 500 células/mm³) por 1 semana ou mais: reduzir a dose para 220 mg/m<sup>2</sup> nos ciclos subsequentes.

Neutropenia grave recorrente: reduzir a dose para 180 mg/m².

Neuropatia sensorial grave: reduzir a dose para 180 mg/m<sup>2</sup>.

Neuropatia sensorial grau 3 ou 4: suspender o tratamento até a passagem para o grau 1 ou 2 e, em seguida, reiniciar o tratamento com a dose reduzida.

#### Monitorização:

Hemograma, pressão arterial (durante a infusão), ECG antes do início da terapia, local da infusão.

#### 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, estomatite 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

# **PALONOSETRONA**

Categoria Terapêutica: antiemético; antagonista seletivo do receptor para 5-HT3.

Sinônimos: cloridrato de palonosetrona.

Apresentação Comercial: Onicit 0,25 mg/5 mL ampola injetável (contém

Indicações: prevenção de náusea e vômito associados à quimioterapia, indicado para prevenção de náusea e vômito de quimioterapia alta e moderadamente emetogênica aguda.

Fator de Risco na Gravidez: B.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Preparo/Administração:

Diluição: não é necessário. Diluir em SF, SG 5%, SG 5% 1/2 SF ou SG 5% em ringer lactato para a concentração de 5 mcg/mL e 30 mcg/mL.

Estabilidade: armazenar em TA. Não congelar. Proteger da luz. Após diluição é estável por 48 horas, TA ou 14 dias 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: IV ao longo de 30 segundos.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reacões Adversas:

1 a 10%

Cardiovasculares: bradicardia, hipotensão, taquicardia;

SNC: cefaleia, ansiedade, tontura:

Endócrinas e metabólicas: hipercalemia;

Gastrointestinais: constipação, diarreia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza.

#### < 1% eventos adversos relatados pós-comercialização

Dor abdominal, dermatite alérgica, transaminases aumentadas, ambliopia, anorexia, apetite diminuído, artralgia, bilirrubina aumentada, dispepsia, flutuações no eletrólito, humor eufórico, extrassístoles, irritação ocular, fatiga, febre, flatulência, síndrome gripal, glicosúria, soluços, fogachos, hiperglicemia, hipersensibilidade, hipersonia, hipertensão, reações no local da injeção (queimação/desconforto/ induração/dor), insônia, acidose metabólica, cinetose, isquemia do miocárdio, parestesia, prolongação QT, rash, arritmia e taquicardia sinusal, sonolência, extrassístole supraventricular, zumbido, retenção urinária, descoloração e distensão da veia, xerostomia.

# Interações Medicamentosas:

A palonosetrona pode aumentar o efeito hipotensivo da apomorfina e, portanto, o uso concomitante é contraindicado.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Não é necessário ajuste de dose.

Monitorização: não consta.

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

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.

# **PANITUMOMABE**

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

Apresentação Comercial: Vectibix 100 mg, 200 mg e 400 mg/frasco injetável. Indicações: câncer colorretal e metastática.

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 emetogênico:

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 com 100 - 150 mL de SF em concentração ≤ 10 mg/mL.

Nota: administrar por intermédio de filtro conectado de 0,2 ou 0,22 micras.

Estabilidade: é estável por 06 horas TA, ou 24 horas sob refrigeração (2 - 8°C).

Tempo de Infusão: para doses ≤ 1000 mg, infundir durante 1 hora; para doses > 1000 mg, infundir em 90 minutos.

Nota: reduzir a velocidade de infusão pela metade em casos de reações leves e moderadas à infusão.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

### Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: edema periférico;

Dermatológicas: rash cutâneo acneiforme, toxicidade cutânea, eritema, prurido, esfoliações, paroníquia, rash cutâneo, fissuras, acne;

Gastrointestinais: dor abdominal, náusea, constipação, diarreia, vômito;

Endócrinas e metabólicas: hipomagnesemia;

Respiratórias: tosse;

SNC: fadiga.

#### 1 a 10%

Dermatológicas: ressecamento da pele, distúrbio ungueal;

Gastrointestinais: estomatite, mucosite;

Oculares: crescimento das sombrancelhas, conjuntivite, hiperemia ocular, aumento do lacrimejamento, irritação ocular e palpebral.

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

Calafrios, dispneia, embolia pulmonar, febre, fibrose pulmonar, hipocalcemia, hipóxia, infiltrado pulmonar, reação alérgica, reação anafilactoide.

### Interações Medicamentosas:

Não há interações significativas conhecidas envolvendo aumento e redução no efeito.

### Ajuste da Dose na Toxicidade:

No caso de reações infusionais leves a moderadas, recomenda-se reduzir a velocidade de infusão pela metade. Já no caso de reações infusionais graves, o tratamento deve ser interrompido imediata e permanentemente. No caso de toxicidade dermatológica, suspender o tratamento. Se a toxicidade cutânea não melhorar para um grau abaixo de 2 ou menor em até 1 mês, interromper o tratamento de forma permanente; caso contrário, o tratamento deve ser retomado com metade da dose original. A dose original (até 6mg/kg) pode ter acréscimo de 25% se não houver recorrência das toxicidades cutâneas, caso contrário, interromper o tratamento imediata e permanentemente.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Não foram realizados estudos. Usar com cautela.

# Monitorização:

As provas da expressão do receptor do FCE devem ser concluídas antes do tratamento. Monitorizar os níveis de eletrólitos séricos, inclusive magnésio e cálcio (periodicamente durante e por, no mínimo, 8 semanas após a terapia). Monitorizar os sinais vitais e a temperatura antes, durante e depois da infusão. Monitorizar a ocorrência de toxicidade cutânea.

### 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, estomatite 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.

# **PAZOPANIBE**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor da tirosinaquinase.

Apresentação Comercial: Votrient 200 mg e 400 mg/comprimido.

Indicações: tratamento de carcinoma de células renais avançado e sarcoma de partes moles.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

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:

Os comprimidos devem ser administrados sem alimentos (no mínimo 1 hora antes ou 2 horas após a refeição). Não macerar os comprimidos devido ao potencial de aumento da taxa de absorção que pode afetar a exposição sistêmica. Se uma dose for esquecida, não administrar se o horário da próxima dose for inferior a 12 horas.

### Reações Adversas:

#### > 10%

Cardiovasculares: hipertensão arterial;

Dermatológicas: mudança da cor do cabelo;

Endócrinas e metabólicas: diminuição da albumina, hipomagnesia, hipofosfatemia, hiponatremia, aumento ou diminuição do nível de glicose, diminuição do peso, diminuição da bilirubina total:

Gastrointestinais: diminuição do apetite, diarreia, náuseas, vômito, anorexia;

Hematológicas: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia;

Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina, aumento do ALT/SGPT, aumento do AST/SGOT, aumento dos níveis de bilirrubina;

Imunológicos: linfocitopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: mialgia, dor musculoesquelética;

Neurológicas: cefaleia;

Respiratórias: dispneia;

SNC: fadiga/astenia;

Miscelânea: dor do câncer.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: hipertensão arterial (grau 3);

Gastrointestinais: diarreia (grau 3), vômito (grau 3), anorexia (grau 3), sangramento do ânus e da boca, hemorragia retal;

SNC: fadiga/astenia (grau 3);

Hematológicas: neutropenia (grau 3);

Imunológicos: linfocitopenia (grau 3);

Hepática: aumento da fosfatase alcalina (grau 3), aumento do ALT/SGPT (grau 3), aumento do AST/SGOT (grau 3);

Endócrinas e metabólicas: diminuição da bilirubina total (grau 3), hipofosfatemia (grau 3), hipotiroidismo;

Neuromusculares e esqueléticas: mialgia (grau 3), dor musculoesquelética (grau 3);

Respiratórias: dispneia (grau 3), pneumotorax.

<1 %

Cardiovasculares: torsades de pointes;

Gastrointestinais: diarreia (grau 4);

Dermatológicas: mudança da cor do cabelo (grau 3);

Gastrointestinais: náuseas (grau 3), vômito (grau 4), pancreatite, fístula gastrointestinal, perfuração gastrointestinal;

Hematológicas: neutropenia (grau 4), trombocitopenia (grau 3 - 4);

Imunológico: linfocitopenia (grau 4);

Hepática: aumento do AST/SGOT (grau 4);

Endócrinas e metabólicas: aumento do nível de glucose (grau 3), aumento ou diminuição da bilirubina total (grau 4), hipomagnesia (grau 4);

Respiratórias: dispneia (grau 4), embolismo pulmonar;

Neurológicas: acidente vascular cerebral.

### Interações Medicamentosas:

Inibidores e indutores do CYP3A4 podem alterar o metabolismo de pazopanibe devido ao seu metabolismo oxidativo no fígado ser mediado principalmente pela CYP3A4, com contribuições menores de CYP1A2 e CYP2C8.

Inibidor da CYP3A4: a administração concomitante pode aumentar as concentrações do pazopanibe. Deve-se considerar uma redução da dose do pazopanibe quando coadministrado com fortes inibidores. Suco de uva também deve ser evitado, pois inibe a atividade da CYP3A4.

Indutores da CYP3A4: a administração concomitante pode diminuir as concentrações plasmáticas do pazopanibe. O pazopanibe não deve ser usado se houver uso crônico de fortes indutores da CYP3A4.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Não é necessário o ajuste de dose.

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Insuficiência hepática moderada: dose máxima de 200 mg/dia.

Insuficiência hepática severa: uso não recomendado.

# Ajuste da Dose na Toxicidade:

Hepatotoxicidade: ALT isolado maior que 8 x LSN (Limite Superior ao Normal): suspender o tratamento até o retorno ao grau 1 ou de linha de base; reiniciar em 400 mg por via oral diariamente; se repetir ALT maior que 3 x LSN, suspender permanentemente o tratamento.

ALT superior a 3  $\times$  LSN e bilirrubina superior a 2  $\times$  LSN: suspender permanentemente o tratamento.

Hiperbilirrubinemia indireta leve (síndrome de Gilbert) e ALT superior a 3 x LSN: interrupção até o retorno ao grau 1 ou de linha de base, reiniciar em 400 mg por via oral diariamente; se repetir ALT para mais que 3 x LSN, suspender permanentemente o tratamento.

Proteinúria (urina de 24 horas com medição de proteína 3 g ou mais): suspender o tratamento.

#### Monitorização:

Hemograma completo, provas função hepática e da tireoide, eletrólitos, eletrocardiograma, pressão arterial e níveis de proteína na urina.

#### **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.

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).

# **PEMETREXEDE**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antimetabólito (antifolato).

Apresentação Comercial: Alimta 500 mg/frasco injetável.

Indicações: tratamento do mesotelioma pleural maligno; tratamento de câncer de pulmão de células não-pequenas.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecido/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Nota: iniciar a administração de suplementos vitamínicos 1 semana antes da dose inicial de Pemetrexede 350 - 1.000 mcg de ácido fólico/dia, VO (continuamente por 21 dias após a última dose de pemetrexede) e 1.000 mcg de vitamina B12 IM, a cada 9 semanas. Pode-se começar a administrar 4 mg de dexametasona 2 vezes.

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 20 mL de SF na concentração de 25 mg/mL. Diluição: 50 - 250 mL de SF.

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

Concentrações de 25 mg/mL são estáveis em seringas de polipropileno por 2 dias TA.

Tempo de Infusão: 10 minutos.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: dor torácica, edema, hipertensão arterial;

Dermatológicas: rash ou descamação cutânea, alopecia prurido;

Gastrointestinais: anorexia, náusea, vômito, constipação, diarreia, estomatite;

Hematológicas: anemia, leucopenia, neutropenia;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia, mialgia;

Respiratórias: dispneia, faringite;

SNC: fadiga, febre, depressão;

Miscelânea: infecção.

### 1 a 10%

Cardiovasculares: trombose e/ou embolia, isquemia cardíaca;

Endócrinas e metabólicas: desidratação;

Gastrointestinais: disfalgia, esofagite ou odinofagia;

Hematológicas: trombocitopenia, neutropenia febril;

Hepáticas: aumento de ALT, aumento de AST;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia;

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

Miscelânea: reações alérgicas ou hipersensibilidade.

### < 1%

Colite, insuficiência renal.

# Interações Medicamentosas:

AINEs podem aumentar a toxicidade do pemetrexede.

### Ajuste da Dose na Toxicidade:

Caso o paciente apresente toxicidade grau 3 ou 4 após 2 reduções da dose (exceto elevação de transaminases grau 3), suspender o tratamento. Se o paciente apresentar neurotoxicidade grau 3 ou 4, a suspensão deve ser imediata.

Toxicidade hematológica: a terapia pode ser reiniciada após a recuperação do paciente. Entretanto, algumas condutas podem ser tomadas:

- contagem absoluta de neutrófilos <500/mm³ e contagem plaquetária ≥50.000/mm³ no nadir: reduzir a dose para 75% da dose prévia de pemetrexede e cisplatina;
- contagem plaquetária no nadir <50.000/mm³ (independente da contagem absoluta de neutrófilos): reduzir a dose para 50% da dose prévia de pemetrexede e cisplatina.

Toxicidade não hematológica (excetuando-se a neurotoxicidade ou elevação de transaminases grau 3): o tratamento deve ser suspendido até o retorno às condições iniciais. Reiniciar a terapia após a recuperação do paciente.

Para toxicidade grau 3 ou 4 (excluindo a mucosite ou elevação de transaminases grau 3), a dose deve der reduzida para 75% da dose prévia de pemetrexede e cisplatina.

No caso de mucosite grau 3 ou 4, reduzir a dose para 50% da dose prévia de pemetrexede e manter a cisplatina com 100% da dose prévia.

Em caso de neurotoxicidade, continuar com a dose prévia de pemetrexede quando toxicidade for de grau 0 ou 1 e reduzir a dose para 50% da dose prévia de cisplatina quando toxicidade for grau 2.

### Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

Em caso de elevação de transaminases grau 4 (> 20 vezes o limite superior normal), a dose deve ser reduzida para 75% da dose prévia.

### Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial e plaquetas (antes de cada dose); creatinina sérica, bilirrubinas totais, ALT, AST (no dia 1 de cada ciclo ou de cada 2 ciclos).

### **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).

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.

**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.

# **PENTOSTATINA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antibiótico, antimetabólito (antagonista da purina).

Sinônimos: co-vidarabina.

Apresentação Comercial: Nipent 10 mg/frasco injetável (contém 50 mg de manitol).

Indicações: tratamento da leucemia de células pilosas; linfoma não-Hodgkin, linfoma de células T cutâneo.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecido/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

# Potencial Emetogênico: mínimo (< 10%).

### Pré-medicação:

Pode ser incorporado o esquema de Baixo Potencial Emetogênico:

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: Iorazepam 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: com 5 mL e 25 mL de água estéril para injeção nos frascos de 200 mg e 1000 mg, respectivamente na concentração de 2 mg/mL.

Diluição: diluir com 25 - 50mL de SF ou SG 5%.

Estabilidade: após reconstituição e diluição é de 8 horas TA em SG 5% ou 48 horas TA em SF.

Tempo de infusão: IV infundir durante 15 a 30 minutos. Há relatos de esquemas de infusão contínua. Bôlus IV ao longo de, pelo menos, 3 - 5 minutos.

Nota: hidratar com 500 - 1000 mL de fluido antes da infusão e 500 mL após a infusão.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

### Reacões Adversas:

#### > 10%

Dermatológicas: rash cutâneo, prurido, distúrbio cutâneo;

Gastrointestinais: náusea ou vômito, diarreia, estomatite, anorexia, dor abdominal; Hematológicas: anemia, leucopenia, trombocitopenia, mielotoxicidade (nadir 7 dias; recuperação 10 - 14 dias);

Hepáticas: aumento de transaminases;

Neuromusculares e esqueléticas: mialgia, fraqueza;

Respiratórias: tosse, infecção das vias aéreas superiores, rinite, dispneia;

SNC: dor, febre, fadiga, calafrios, cefaleia, toxicidade do SNC;

Miscelânea: infecção, reação alérgica.

#### 1 a 10%

Auditivas: labirintite, otalgia, surdez, zumbido;

Cardiovasculares: dor torácica, edema facial, hipotensão arterial, edema periférico, angina, arritmia, bloqueio AV, bradicardia, derrame pericárdico, extrasístoles ventriculares, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, parada cardíaca, parada sinusal, síncope, taquicardia, tromboflebite profunda;

Dermatológicas: ressecamento da pele, urticária, celulite, furunculose, acne, alopecia, eczema, fotossensibilidade, rash cutâneo petequial, abscesso;

Endócrinas e metabólicas: amnorreia, gota, hipercalcemia, hiponatremia, redução ou perda do libido;

Gastrointestinais: dispepsia, flatulência, gengivite, alteração do paladar, constipação, disfagia, glossite, íleo paralítico, monilíase oral;

Geniturinárias: ITU, impotência;

Hematológicas: agranulocitose, hemorragia, anemia aplástica, anemia hemolítica, leucemia aguda;

Locais: flebite;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, parestesia, artrite, disartria, espasmos, hipercinesia, neuralgia, neuropatia, paralisia, osteomielite;

Oculares: conjuntivite, ambliopia, distúrbio da lacrimação, fotofobia, olhos sem reação, olhos úmidos, retinopatia, visão anormal, xeroftalmia;

Renais: aumento de creatinina, função renal anormal, insuficiência renal, litíase renal, nefropatia;

Respiratórias: broncoespasmo, faringite, asma, sinusite, pneumonia, broncoespasmo, edema laríngeo, embolia pulmonar;

SNC: ansiedade, confusão mental, depressão, insônia, nervosismo, sonolência, tontura, alucinações, amnésia, ataxia, crises convulsivas, encefalite, hostilidade, labilidade emocional, meningismo, neurite, neurose, sonhos e/ou pensamentos anormais, vertigem;

Miscelânea: diaforese, herpes zoster, infecção viral, infecção bacteriana, herpes simples, sepses, síndrome similar à gripe.

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

disúria, edema pulmonar, hematúria, infecção fúngica (cutânea), letargia, toxicidade pulmonar (fatais; em combinação com fludarabina), uveíte e/ou perda da visão.

### Interações Medicamentosas:

Fludarabina pode ressaltar a toxicidade pulmonar da pentostatina e, portanto, o uso concomitante não é recomendado. A pentostatina pode diminuir os efeitos da nelarabina.

Aumento da toxicidade com vidarabina e alopurinol; o uso combinado com fludarabina pode acarretar toxicidade pulmonar grave e até fatal.

### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

A bula aprovada pela FDA não contém protocolos de ajuste de dose em disfunção renal. No entanto, recomenda-se cautela em pacientes com Clcr < 60 mL/min. Alguns protocolos têm sido adotados: administrar 70% da dose caso CLcr 46 - 60 mL/min, administrar 60% da dose caso Clcr 31 - 45 mL/min e se Clcr < 30 mL/min, recomenda-se o uso de droga alternativa (Kintzel, 1995); administrar 3 mg/m<sup>2</sup>/dose caso Clcr 40 - 59 mL/min e administrar 2 mg/m<sup>2</sup>/dose caso Clcr 20 - 39 mL/min (Lathia, 2002).

#### Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial e plaquetas, função hepática, ácido úrico sérico, função renal (depuração da creatinina), avaliação da medula óssea.

#### **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.

**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: 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.

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.

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).

# PERTUZUMABE

Categoria Terapêutica: antineoplásico, anticorpo monoclonal.

Apresentação Comercial: Perjeta 420 mg/14 mL por frasco ampola.

Indicações: câncer de mama metastático Her-2 positivo.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

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: Iorazepam 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:

Nota: não misturar com outras drogas e não administrar em push ou em bôlus. Diluição: diluir a dose desejada em 250 mL de SF; não diluir com SG; misturar delicadamente invertendo a bolsa; não agitar.

Estabilidade: 24 horas sob refrigeração (2 - 8°C).

Tempo de infusão: 60 minutos na primeira dose; 30 - 60 minutos nas doses subsequentes.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

# Reações Adversas:

### > 10%

Sistema Nervoso Central: dor de cabeça, neutropenia periférica, astenia/fatiga, pirexia, disgeusia, tontura;

Dermatológicas: alopecia, rash, prurido, pela seca;

Gastrointestinais: náusea, diarreia, vômito, diminuição do apetite, inflamação de membranas mucosas, pirexia, constipação, estomatite;

Hematológicas: neutropenia, anemia, neutropenia febril, leucopenia;

Imunológicas: reação de hipersensibilidade, anfilaxia;

Hematológicas: neutropenia, anemia, leucopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, mialgia;

Respiratórias: infecção do trato respiratório superior, nasofarinjite, dispneia;

Oculares: diminuição do lacrimejamento;

Psiquiátricas: insônia.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: disfunção cardíaca no ventrículo esquerdo;

Sistema Nervoso Central: astenia/fatiga (grau 3 - 4), pirexia (grau 3 - 4);

Gastrointestinais: náusea (grau 3 - 4), diarreia (grau 3 - 4), vômito (grau 3 - 4), diminuição do apetite (grau 3 - 4), inflamação de membranas mucosas (grau 3 - 4),

pirexia (grau 3 - 4), constipação;

Hematológicas: anemia (grau 3 - 4);

Neuromusculares e esqueléticas: mialgia (grau 3 - 4);

Respiratórias: dispneia (grau 3 - 4).

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

Dermatológicas: rash;

Gastrointestinais: estomatite:

Sistema Nervoso Central: tontura:

Neuromuscular e esqueléticas: artralgia;

Respiratórias: infecção do trato respiratório superior.

### Interações Medicamentosas:

Não há interações conhecidas entre o pertuzumabe e transtuzumabe ou entre o pertuzumabe e o docetaxel.

### Ajuste de Dose na Insuficiência Hepática:

Não há estudos de farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática.

### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Não é necessário o ajuste de dose na insuficiência renal leve (depuração de creatinina 60 - 90 mL/min) ou moderada (depuração de creatinina 30 - 60 mL/min). Na insuficiência renal severa (depuração de creatinina < 30 mL/min) não é recomendada a redução de dose, devido a dados limitados.

#### Monitorização:

Mensurar HER - 2 antes e após tratamento; frações de ejeção do ventrículo esquerdo; reações à infusão (observar 60 minutos após a primeira infusão e 30 minutos após perfusões subsequentes), oligoidrâmnio em mulheres que engravidaram 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 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: cuidados com higienização e no preparo dos alimentos redobrados para evitar infecções, as frutas e hortaliças devem ser lavadas em água corrente e colocadas em imersa em solução desinfectante 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.

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 no 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.

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.

# **PRALATREXATE**

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, antimetabólito.

Apresentação Comercial: Folotyn 20 mg/mL (1 mL e 2 mL) injetável.

Indicações: tratamento de linfoma de células T periférico recorrente ou refratário.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Nota: fazer suplementação vitamínica antes do início do tratamento. Ácido fólico 1 - 1,25 mg/dia VO iniciando 10 dias antes do início do pralatrexate (continuar durante o tratamento e por 30 dias após a última dose de pralatrexate). Vitamina B12 1 mg/dia IM dentro de 10 semanas antes do tratamento e, então, a cada 8 - 10 semanas (após iniciado o tratamento, a vitamina B12 pode ser administrada no mesmo dia do pralatrexate).

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 - 40mg, 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.

Não necessita de reconstituição ou diluição.

Tempo de infusão: administrar a dose calculada, sem diluir, IV em push, em 3 - 5 minutos.

Estabilidade: os frascos devem ser armazenados sob refrigeração (2 - 8°C), mas são estáveis a temperatura ambiente por 72 horas.

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

### Reacões Adversas:

#### > 10%

Cardiovasculares: edema:

Dermatológicas: rash, prurido;

Gastrointestinais: mucosite, diarreia, náusea, vômito, constipação, dor abdominal;

Doença inflamatória da membrana mucosa;

Hematológicas: trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia;

Hepáticas: aumento de transaminases:

Neuromusculares e esqueléticas: dor nos membros e nas costas;

Endócrinas e metabólicas: hipocalemia;

Respiratórias: tosse, epistaxe, dispneia, dor faringolaringea;

SNC: fadiga, febre;

Miscelânea: suores noturnos, infecções.

### 1 a 10%

Cardiovasculares: taquicardia;

Endócrinas e metabólicas: desidratação;

Hematológicas: neutropenia febril;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

Respiratórias: infecção do trato respiratório superior;

Miscelânea: sepse.

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

Obstrução intestinal, parada cardiopulmonar, linfopenia, pancitopenia, odinofalgia. Interações Medicamentosas:

Evitar uso concomitante do pralatrexate com natalizumabe e vacinas (vírus vivos). O pralatrexate pode aumentar os níveis e efeitos do natalizumabe, leflunomida, vacinas (vírus vivos) e antagonistas da vitamina K. Os níveis e efeitos do pralatrexate podem ser aumentados por anti-inflamatórios não-esteroides, penicilinas, salicilatos, derivados das sulfonamidas, transtuzumabe, trimetoprima e agentes uricosúricos.

O pralatrexate pode reduzir os níveis e efeitos de glicosídeos cardíacos, sapropterina, vacinas (vírus inativo), vacinas (vírus vivo) e antagonistas da vitamina K. Os níveis e efeitos do pralatrexate podem ser reduzidos pela equinácea.

### Ajuste da Dose na Toxicidade:

Toxicidade hematológica:

#### Plaquetas:

- < 50,000/mcL por 1 semana omitir a dose e continuar o tratamento com a dose anterior (plaquetas devem se recuperar dentro de uma semana);
- < 50,000/mcL por 2 semanas omitir dose e reiniciar com 20 mg/m² (plaquetas devem se recuperar dentro de duas semanas);
- < 50,000/mcL por 3 semanas interromper o tratamento.

### Contagem Absoluta de Neutrófilos (ANC):

500 - 1000/mm<sup>3</sup> sem febre por 1 semana - omitir dose e continuar o tratamento com a dose anterior (ANC deve se recuperar dentro de uma semana);

500 - 1000/mm<sup>3</sup> com febre ou ANC < 500/mm<sup>3</sup> por 1 semana - omitir dose, administrar como suporte filgastrin, sargramostim, fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) ou fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), e continuar o tratamento com a dose anterior (ANC deve se recuperar dentro de uma semana);

500 - 1000/mm<sup>3</sup> com febre ou ANC < 500/mm<sup>3</sup> por 2 semanas ou recorrente - omitir dose, administrar como suporte filgastrim, sargramostim, fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) ou fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e reiniciar com 20 mg/m<sup>2</sup> (ANC deve se recuperar dentro de duas semanas);

500 - 1000/mm<sup>3</sup> com febre ou ANC < 500/mm<sup>3</sup> por 3 semanas ou recorrente pela segunda vez - interromper tratamento.

Toxicidade não hematológica: mucosite (no dia do tratamento), grau 2 - omitir dose e continuar dose anterior quando atingir ≤ grau 1; grau 3 ou grau 2 recorrente - omitir dose e reiniciar com 20 mg/m² quando atingir ≤ grau 1; grau 4 - interromper tratamento. Exceto mucosites: grau 3 - omitir dose e reiniciar com 20 mg/m² quando atingir ≤ grau 2; grau 4 - interromper tratamento.

# Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal. Usar com cautela na insuficiência renal moderada e severa, ajustar dose conforme necessário de acordo com função renal e toxicidade sistêmica.

### Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

Bilirrubinas totais >1,5 mg/dL, AST ou ALT >2,5 vezes o limite normal superior e ALT ou AST >5 vezes o limite normal superior se houver linfoma hepático envolvido (não foram feitos ensaios clínicos). Anormalidades persistentes podem indicar hepatotoxicidade e necessitar modificações na dosagem. Ajustar posologia para toxicidade não-hematológica (exceto mucosites) e recomendações para toxicidade.

#### Monitorização:

Hemograma completo (semanalmente), monitorizar função hepática e renal (antes do D1 e D4 de cada ciclo), testes séricos químicos (antes do D1 e D4 de cada ciclo), mucosite grave (semanalmente), sinais e sintomas da síndrome de lise tumoral (em pacientes de risco).

#### **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).

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.

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.

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.

# PROCARBAZINA (ORAL)

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante.

Apresentação Comercial: Natulanar 50 mg/cápsula.

Indicações: tratamento da doença de Hodgkin.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecido/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico: moderado a alto.

### Pré-medicação:

Profilaxia recomendada. Iniciar antes da quimioterapia:

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:

Pode ser administrada como dose diária única ou dividida em 2 - 3 doses.

Nota: evitar alimentos e bebidas que contêm tiramina, fava ou broto de feijão, chope, chucrute, molho de soja e outros condimentos derivados da soja. Estabilidade: proteger contra a luz.

### Reações Adversas:

A maioria das frequências não foi definida.

Auditivas: perda da audição;

Cardiovasculares: edema, hipotensão arterial, rubores, síncope, taquicardia;

Dermatológicas: alopecia, dermatite, hiperpigmentação, petéquias, prurido, púrpura, rash cutâneo, urticária;

Endócrinas e metabólicas: ginecomastia (em indivíduos do sexo masculino, pré-púberes ou no início da puberdade);

Hematológicas: anemia hemolítica, eosinofilia, hemólise (em pacientes com deficiência de G6FD), mielossupressão (leucopenia, anemia, trombocitopenia), pancitopenia;

Gastrointestinais: anorexia, constipação, diarreia, disfagia, dor abdominal, estomatite, hematêmese, melena, náusea e vômito; o aumento gradual da dose ao longo de vários dias pode minimizar os sintomas, xerostomia;

Genitourinárias: disfunção da produção (> 10%), azoospermia (relatada com a quimioterapia combinada), hematúria, noctúria, poliúria;

Hepáticas: disfunção hepática, icterícia;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, fraqueza, instabilidade, mialgia, neuropatia, parestesia, pé caído, quedas, redução de reflexos, tremores;

Oculares: diplopia, fotofobia, hemorragia retineana, incapacidade de focar, nistagmo, papiledema;

Respiratórias: toxicidade pulmonar (< 1%), derrame pleural, epistaxe, hemoptise, pneumonite, rouquidão, tosse;

SNC: alucinação, apreensão, ataxia, calafrios, cefaleia, coma, confusão mental, crises convulsivas, depressão, dor, fadiga, fala desarticulada, febre, insônia, letargia, nervosismo, pesadelos, sonolência, tontura;

Miscelânea: processos malignos secundários (2 a 15%; relatados com a terapia combinada), diaforese, herpes, infecção, reações alérgicas.

### Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante da procarbazina com agonistas alfa e beta (de ação indireta), agonistas alfa 1; agonistas alfa 2 (oftálmicos); anfetaminas; opioides anilidopiperidínicos; atomoxetina, bupropiona, buspirona, carbamazepina, ciclobenzaprina, dexametilfenidato, dexatrometorfano, linezolida, maprotilina, meperidina, metildopa, metilfenidato, mirtazapina, natalizumabe, propoxifeno, inibidores seletivos da recaptação de serotoninas, agonistas do receptor de serotonina 5HT1D, inibidores da recaptação de serotonina/norepinefrina, sibutramina, tapentadol, tetrabenazina, antidepressivos tricíclicos, vacinas (vivos). Procarbazina pode aumentar os níveis/efeitos dos agonistas alfa e beta (ação direta); agonistas alfa e beta (ação indireta); agonistas alfa 1; agonistas alfa 2 (oftálmicos); anfetaminas; anti-hipertensivos, atomoxetina, agonistas beta 2, bupropiona, dexametilfenidato, dexatrometorfanon leflunomida, linezolida, lítio, meperidina, metildopa, metilfenidado, mirtazapina, natalizumabe, agentes produtores de ortostases, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agonistas do receptor de serotonina 5HT1D, inibidores da recaptação de serotonina/ norepinefrina, antidepressivos tricíclicos, moduladores de serotonina, vacinas (vivos), antagonistas da vitamina K.

Os níveis/efeitos da procarbazina podem ser aumentados por altretamina, opiodes anilidopiperidínicos, buspirona, carbamazepina, inibidores da COMTE, ciclobenzaprina, levodopa, inibidores da MAO, maprotilina, propoxifeno, sibutramina, tapentadol, tetrabenazina, tramadol, trastuzumabe.

Procarbazina pode reduzir os níveis/efeitos de glicosídeos cardíacos, vacinas (inativadas/vivos), antagonistas vitamina K.

Os níveis/efeitos da procarbazina podem ser reduzidos por equinácea.

Evitar o uso concomitante com etanol devido aos efeitos tóxicos da procarbazina. Evitar a ingestão de grandes quantidades de suplementos contendo cafeína, tirosina, triptofano, fenilalanina, devido ao risco de efeitos adversos graves (reações hipertensivas, síndrome serotoninérgica).

Evitar o consumo de alimentos ricos em tiramina devido ao risco de crises hipertensivas. Alimentos frescos que não são armazenados adequadamente podem criar ambiente propício para o aumento da concentração de tiramina.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

A bula aprovada pela FDA não contém recomendações de ajuste da dose; utilizar com cautela: pode acarretar aumento da toxicidade.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

A bula aprovada pela FDA não contém recomendações de ajuste da dose; utilizar com cuidado; pode acarretar aumento da toxicidade. As seguintes recomendações foram utilizadas por alguns médicos:

Flovd. 2006:

AST/ALT de 1,5 - 6 vezes o limite superior normal: administrar 75% da dose.

AST/ALT > 6 vezes o limite superior normal: fazer o uso do julgamento clínico. Bilirrubinas séricas > 5 mg/dL ou transaminases > 3 vezes o limite superior normal: evitar o uso.

King. 2001:

Bilirrubinas séricas > 5 mg/dL ou AST/ALT > 180 unidades/L: evitar o uso.

### Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial, contagem de plaquetas e reticulócitos, urinálise, provas das funções hepáticas e renais.

### **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.

**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.

Constipação/obstipação: consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortalicas; 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.

# **RANITIDINA**

anti-histamínico H2.

Sinônimos cloridrato de ranitidina.

Apresentação Comercial: Antak 150 mg e 300 mg/comprimido revestido;

Antak 50 mg/2 mL ampola injetável.

Indicações: usado no tratamento de úlceras de estômago e duodeno, úlcera pós-operatória, problemas causados por esofagite, tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison; prevenção de sangramentos decorrentes da úlcera péptica e da síndrome de Mendelson. Pode ser também usada no pré-operatório como prevenção de problemas específicos que o ácido estomacal pode causar.

Fator de Risco na Gravidez: B.

Lactação: presente no leite materno /utilizar com cautela. Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação: não é necessário.

Preparo/Administração

Administrar os comprimidos com água.

Diluição: diluir o conteúdo da ampola em 20 mL de SF, SG 5%, SF 0,18% + SG 4%, NaHCO3 4,2% ou solução de Hartmann.

Estabilidade: após diluição é de 24 horas TA. Proteger da luz.

Tempo de Infusão: administrar IV lenta (durante 2 minutos) a cada 6 - 8 horas; IV intermitente na velocidade de 25 mg/h durante 2 horas e repetida em intervalos de 6 - 8 horas; inieção IM a cada 6 - 8 horas.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

### Reacões Adversas:

Frequência não definida.

Cardiovasculares: angina, bradicardia, parada cardíaca, hipotensão;

Dermatológicas: alopecia, dermatite de contato, fotossensibilidade, rash, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidermica tóxica por conta da droga;

Endócrinas e metabólicas: ginecomastia, hiperprolactemia, deficiência de vitamina; Gastrointestinais: câncer gástrico, enterocolite necrotizante em fetos ou recémnascidos, constipação, diarreia, náusea, vômito, desconforto/dor abdominal, pancreatite;

Locais: dor no local da injeção;

Oculares: visão turva, glaucoma;

Renais: nefrite intersticial aguda;

Hematológicas: agranulocitose, neutropenia, trombocitopenia, anemia;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, artrite;

SNC: coreia, confusão, incoordenação, cefaleia, meningite;

Geniturinárias: impotência e redução da libido (raras);

Respiratórias: pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia nosocomial.

#### Interações Medicamentosas:

A ranitidina nas doses terapêuticas usuais não potencializa a ação dos fármacos como diazepam, lidocaína, fenitoína, propranolol e teofilina. Não houve relatos de alteração no tempo de protrombina com o uso de anticoagulantes de cumarina (por exemplo varfarina). Devido ao índice terapêutico estreito, é recomendada a monitorização cuidadosa da elevação ou redução do tempo de protrombina durante o tratamento concomitante com a ranitidina. Doses altas de ranitidina (como as usadas no tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison) podem reduzir a excreção de procainamida e N-acetilprocainamida, o que resulta em níveis plasmáticos elevados desses fármacos. A ranitidina pode aumentar a absorção de triazolam, midazolam, glipizida e diminuir a absorção de cetoconazol, atazanavir, delaviridina, gefitinibe. Para o caso do cetoconazol, os pacientes submetidos a essa terapia devem receber a ranitidina duas horas após o cetoconazol.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Fracionar em doses de 25 mg para pacientes com insuficiência renal grave (Clcr < 50 mL/minuto).

### Monitorização:

Monitorizar níveis de ALT e AST contagem diferencial completa e plaquetas, hematócrito/hemoglobina, 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.

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 hortalicas 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.

# RITUXIMABE

Categoria Terapêutica: antineoplásico, anticorpo monoclonal.

Sinônimos: anticorpo monoclonal anti CD-20.

Apresentação Comercial: Mabthera 100 mg/10 mL e 500 mg/50 mL frasco injetável.

Indicações: linfoma não-Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD 20 positivo; linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, folicular, CD 20 positivo; lifoma não-Hodgkin de células B, folicular, CD 20 positivo; linfoma folicular: artrite reumatoide.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: excreção no leite materno desconhecido/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: diluir para uma concentração de 1 - 4 mg/mL de SF ou SG 5%.

Estabilidade: após diluição é de 12 horas, TA ou 24 horas 2 a 8°C.

Tempo de infusão: não administrar sob forma de injeção ou bôlus IV. Iniciar a primeira infusão com 50 mg/hora, posteriormente a velocidade poderá ser aumentada em 50 mg/hora a cada 30 minutos até o máximo de 400 mg/hora.

Para as infusões subsequentes, iniciar com 100 mg/hora e aumentada com incrementos de 100 mg/hora, a intervalo de 30 minutos até um máximo de 400 mg/hora.

Nota: se ocorrer reação, reduzir a taxa ou suspender a infusão. Se a reação diminuir, reiniciá-la com metade da taxa anterior.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

### Reações Adversas:

#### > 10%

SNC: febre, calafrios, cefaleia, dor;

Dermatológicas: rash cutâneo, prurido, angioedema;

Gastrointestinais: náusea, dor abdominal:

Hematológicas: citopenia, linfopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

Respiratórias: tosse, rinite;

Miscelânea: reações leves a moderadas relacionadas à infusão (linfoma, primeira dose: é reduzida com as infusões subsequentes; podem incluir angioedema, broncoespasmo, calafrios, cefaleia, febre, hipertensão ou hipotensão arterial, mialgia, náusea, prurido, rash cutâneo, rigidez, tontura, urticária e vômito, as reações relatadas são menores em artrite reumatoide - primeira infusão). Infecção bacteriana, viral e fungica, sudorese noturna.

Cardiovasculares: hipotensão arterial, edema periférico, hipertensão arterial, rubor, edema;

Endócrinas e metabólicas: hiperglicemia, hipoglicemia, hipercolesterolemia;

Gastrointestinais: diarreia, vômito, dispepsia, anorexia, perda de peso;

Hematológicas: anemia;

Locais: dor no local da injeção;

Oculares: conjuntivite, distúrbios da lacrimação;

SNC: tontura, ansiedade, agitação, depressão, hipoestesia, insônia, mal-estar, nervosismo, neurite, sonolência, vertigem, enxaqueca (artrite reumatoide);

Dermatológico: urticária;

Neuromusculares e esqueléticas: dorsalgia ou lombalgia, mialgia, atralgia, parestesia, artrite, hipercinesia, hipertonia, neuropatia;

Respiratórias: irritação da orofaringe, broncoespasmo, dispneia, infecção das vias aéreas superiores (artrite reumatoide), sinusite;

Miscelânea: aumento da desidrogenase lática.

# Relato pós comercialização e/ou relato de caso:

Anemia aplástica, anemia aplástica pura, anemia hemolítica, angina, arritmia, arritmias supraventriculares, bronquiolite obliterante, choque cardiogênico, dermatite liquenoide, dermatite vesículo-bolhosa, doença do soro, fibrilação

ventricular, hepatite, hipoplasia da medula óssea, hipóxia, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, insuficiência renal aguda (associada à síndrome da lise tumoral), necrólise epidérmica tóxica, neurite óptica, neutropenia (início tardio, obstrução intestinal, ocorrendo mais de 40 dias após a última dose), pancitopenia, pênfigo paraneoplásico (incomum), perfuração Gl, pleurite, pneumonia, pneumonite intersticial, reação anafilactoide ou anafilaxia, reações infusionais fatais, reativação da hepatite B, SARA, síndrome de hiperviscosidade (em pacientes com macroglobulinemia de Waldenstrom), reativação viral (inclui o vírus IC, citomegalovírus, vírus de herpes simples, parvovírus B 19, vírus varicela zoster, vírus do Nilo Ocidental e hepatite C), síndrome de Stevens-Johnson, síndrome similar ao lúpus, taquicardia ventricular, toxicidade renal, urticária, uveíte, vasculite com rash cutâneo, vasculite sistêmica.

### Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante do rituximabe com certolizumabe pegol, natalizumabe, vacinas (vivos).

Rituximabe pode aumentar os níveis/efeitos do certulizumabe pegol, agentes hipoglicemiantes, leflunomida, natalizumabe, vacinas (vivos).

Os níveis/efeitos do rituximabe podem ser aumentados por abciximabe, antihipertensivos, fitoterápicos (propriedades hipoglicêmicas), trastuzumabe.

Rituximabe pode reduzir os níveis/efeitos das vacinas (inativadas/vivos).

Os níveis/efeitos do rituximabe podem ser reduzidos por equinácea.

Evitar hipoglicêmicos herbais, como alfafa, babosa, mirtilo, melão amargo, bardana, aipo, damiana, feno grego, garcinia, alho, gengibre, ginseng americano, gymnema, marshmallow, urtiga.

Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática: não se aplica. Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial e contagem de plaquetas, células CD20 mais periféricas; títulos de anticorpos anti-HAMA/antiHACA (níveis altos podem aumentar o risco de reações alérgicas); função renal, equilíbrio hídrico: sinais vitais, monitorização de reações à infusão e cardíaca durante e após a infusão em pacientes com artrite reumatoide, cardiopatia preexistente ou se ocorrerem arritmias durante ou após infusões subsequentes.

Antes do início da terapia com rituximabe, fazer a triagem de hepatite B em indivíduos de alto risco (recomendação da NCCN). Em portadores e pacientes com evidências de recuperação de hepatite B prévia, deve ser realizada a monitorização atenta de sinais clínicos e laboratoriais de infecção pelo vírus da hepatite B durante a terapia, e por até 1 ano após o término do tratamento. Deve ser feita a triagem de pacientes de alto risco para a hepatite C (recomendação da NCCN).

Pacientes com queixas de dor abdominal, especialmente no início do tratamento, devem ser imediatamente submetidos a uma avaliação clínica completa e, caso necessário, o tratamento adequado deve ser instituído. Sinais ou sintomas de lucoencefalopatia multifocal progressiva (déficits neurológicos focais, os quais podem se manifestar como hemiparesia, defeitos do campo visual, déficit cognitivo, afasia, ataxia, e/ou defeitos de nervos cranianos).

#### 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.

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.

# RUXOCITINE

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, inibidor da tirosina quinase. Apresentação Comercial: Jakafi 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg/comprimido. Indicações: mielofibrose intermediária ou de alto risco.

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 pré-medicação. Preparo/Administração:

Suspensão oral é compatível com água, suco de laranja, suco de maçã, ou suplementos nutricionais lácteos para consumo imediato. Pode ser administrado com ou sem alimentos. Alimentação rica em gorduras diminui concentração plasmática, porém a distribuição se mantém inalterada.

Pode ser administrado via sonda nasogástrica (8 French ou maior) da seguinte maneira: diluir 1 comprimido em aproximadamente 40 mL de água agitando por 10 minutos (usar dentro de 6 horas). Lavar a sonda com 75 mL de água (o efeito da nutrição enteral sobre ruxocitine na sonda não está bem definido).

Considerar ajuste de dose (por exemplo, 5 mg, 2 vezes por dia a cada semana) quando houver interrupção do tratamento por razões que não a trombocitopenia.

#### Reações Adversas:

> 10%

Dermatológicas: contusão, hematoma;

Hematológicas: neutropenia, tombocitopenia, anemia;

SNC: tontura, dor de cabeça.

### 1 a 10%

Gastrointestinais: flatulência:

Hematológicas: neutropenia (grau 3 ou 4), trombocitopenia (grau 3 ou 4);

Geniturinário: infecção do trato urinário;

Miscelânea: herpes zoster, ganho de peso.

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

Dermatológicas: hematoma (grau 3);

SNC: tontura (grau 3);

Gastrointestinais: ganho de peso (grau 3).

# Interações Medicamentosas:

Ruxocitine é predominantemente metabolizado pelo CYP3A4; ao administrar fortes inibidores do CYP3A4, uma redução da dose é recomendada; os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados.

Drogas que inibem ou induzem enzimas do citocromo P450: fortes inibidores do CYP3A4 - a Cmax e AUC do ruxocitine (10 mg em dose única) aumentam 33% e 91%, respectivamente, após 200 mg de cetoconazol 2 vezes ao dia; a meia-vida foi prolongada de 3,7 a 6,0 horas. Leves ou moderados inibidores do CYP3A4 - a Cmax e AUC do ruxocitine (10 mg em dose única) seguido de eritromicina (inibidor moderado - 500 mg 2 vezes ao dia durante 4 dias), aumentaram respectivamente 8% e 27%; Indutores do CYP3A4 - a Cmax e AUC do ruxocitine (50 mg dose única) seguido de rifampicina (600 mg 1 vez ao dia durante 10 dias) diminuiram respectivamente 32% e 61%. Aumentou aproximadamente 100% a exposição a metabolitos ativos do ruxocitine.

### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Insuficiência renal moderada (CrCl 30 a 59 mL/min) ou severa (CrCl 15 a 29 mL/min) e contagem de plaquetas entre 100 e 150 x 10<sup>9</sup>/L - administrar 10 mg VO 2 vezes ao dia; moderada (CrCl 30 a 59 mL/min) ou severa (CrCl 15 a 29 mL/min) e contagem de plaquetas entre 100 x 10<sup>9</sup>/L - interromper o tratamento; estágio final (CrCl < 15 mL/min) sem diálise - interromper o tratamento. Nota: o valor de AUC plasmática de metabólitos do ruxocitine aumenta com a gravidade da insuficiência renal.

### Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Nota: o valor de AUC aumentou 87%, 28% e 65% respectivamente em paciente com insuficiência hepática leve, moderada e severa.

Contagem de plaquetas entre 100 e 150 x 10<sup>9</sup>/L - administrar 10 mg VO 2 vezes ao dia; Contagem de plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$  - interromper o tratamento. Ajuste de Dose no uso concomitante com Fortes Inibidores de CYP3A4: Contagem de plaquetas > 100 x 109/L - administrar 10 mg 2 vezes ao dia; Contagem de plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$  - interromper o tratamento.

### Monitorização:

Hemograma completo e contagem de plaquetas.

#### Conduta Nutricional:

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.

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.

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 hortalicas e frutas diariamente e não esquecer que as dietas deverão ser individualizadas.

# SACARATO DE HIDRÓXIDO FÉRRICO

Categoria Terapêutica: antianêmico em caso de deficiência de ferro. Apresentação Comercial: Noripurum injetável 100 mg/5 mL ampola.

Indicações: anemias ferropênicas graves (pós-hemorrágicas, pós-partos, pós-cirúrgicas); distúrbios de absorção gastrointestinal ou impossibilidade de se utilizar a ferroterapia por via oral nos casos de intolerância às preparações orais de ferro em doenças inflamatórias gastrointestinais, que poderiam ser agravadas pela ferroterapia oral e nos casos em que a falta de resposta à ferroterapia seja suspeita de falta de adesão ao tratamento; anemias no 3° trimestre da gravidez ou no puerpério; correção da anemia ferropênica no pré-operatório de grandes cirurgias; anemia ferropriva que acompanha a insuficiência renal crônica.

Fator de Risco na Gravidez: B.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

# Preparo/Administração:

Diluição: 1 mL de Noripurum endovenoso (20 mg de ferro) em, no máximo, 20 mL de SF. 5 mL de Noripurum endovenoso (100 mg de ferro) em, no máximo, 100 mL de SF; até 25 mL de Noripurum endovenoso (500 mg de ferro) em, no máximo, 500 mL SF. Estabilidade: 12 horas, TA.

Tempo de infusão: vide tabela a seguir.

Diluição e tempo de infusão padrão no HIAE						
Faixa Etária	CONCENTRAÇÃO DE FERRO	100 mg (1 ampola)	200 mg (2 ampolas)	300 mg (3 ampolas)	400 mg (4 ampolas)	500 mg (5 ampolas)
Adulto	Diluição (SF)	100 mL	200 mL	300 mL	400 mL	500 mL
	Velocidade mínima de infusão	1 hora	1 hora	1,5 h	2,5 h	3,5 h
Pediatria	Diluição (SF)	1mg/mL				
	Velocidade mínima de infusão	Mínimo de 1 hora para doses até 100 mg 3,5h para doses acima de 100 mg				

Observação: antes da administração da primeira dose de noripurum endovenoso em pacientes que estejam recebendo a medicação pela primeira vez, deve-se administrar uma dose teste durante 15 minutos, de 1 mL (20 mg de ferro) em adultos e crianças com mais de 14 kg e metade da dose média recomendada (1,5 mg de ferro/kg) em crianças com menos 14 kg. É muito importante a disponibilidade de suporte para reversão de uma eventual parada cardiorrespiratória. Se não ocorrer reação adversa, a porção restante da infusão poderá ser administrada na velocidade recomendada.

### Reações Adversas:

#### > 10%

Cardiovasculares: hipotensão, edema periférico;

Sistema Nervoso Central: dor de cabeça;

Gastrointestinais: náusea:

Neuromusculares e esqueléticas: câimbras musculares.

### 1% a 10%

Cardiovasculares: hipertensão, edema, dor no peito, murmúrio, insuficiência cardíaca:

SNC: tontura, fadiga, febre;

Dermatológicos: prurido;

Endócrinas e metabólicas: gota, hipoglicemia, hiperglicemia, sobrecarga de fluidos; Gastrointestinais: diarreia, vômito, alteração do paladar, infecção peritoneal, constipação, dor abdominal, sangue oculto nas fezes positivo;

Geniturinárias: infecção do trato urinário;

Local (reação no local da injeção): infecção no local do cateter;

Neuromusculares e esqueléticas: dor muscular, dor na extremidade, artralgia, fraqueza, dor nas costas;

Oculares: conjuntivite;

Ouvidos: dor no ouvido:

Respiratórias: dispneia, faringite, tosse, sinusite, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, congestão nasal, rinite;

Miscelânea: complicação do enxerto; sepse.

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

Reação anafilactoides, choque anafilático, broncoespasmo (com dispneia), colapso, erupção cutânea facial, hipersensibilidade (incluindo chiado), hipoestesia, perda da consciência, enterocolite necrozante, convulsão, urticária.

### Interações Medicamentosas:

Evitar uso concomitante com dimercaprol pois os níveis/efeitos de sacarato de hidróxido férrico podem ser aumentados.

Compostos orais de ferro: evitar uso concomitante pois a absorção oral do ferro é reduzida. Obs.: deve-se iniciar o tratamento oral, no mínimo, 5 dias após a última iniecão.

Inibidores da ECA: evitar uso concomitante com os inibidores da ECA pois pode aumentar o efeito sistêmico de preparações de ferro parenteral.

### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Nenhum ajuste específico é recomendado.

Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Nenhum ajuste específico é recomendado.

### Monitorização:

Hematócrito, hemoglobina, ferritina, transferrina, porcentagem de saturação da transferrina, capacidade de ligação do ferro total (TIBC), demora cerca de 4 semanas de tratamento para ver se o ferro sérico e ferritina aumentaram e a

capacidade de ligação do ferro total reduziu; concentração de ferro sérico deve ser estabelecida em 48 horas após a última 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 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.

# **SORAFENIBE**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor da tirosina kinase e inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Sinônimos: tosilato de sorafenibe.

Apresentação Comercial: Nexavar 200 mg/comprimido.

Indicação: tratamento de câncer renal avançado e câncer hepatocelular ires-

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 com o estômago vazio (de 1 a 2 horas antes das refeições). Estabilidade: armazenar em TA.

### Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: hipertensão arterial;

Dermatológicas: rash cutâneo e/ou descamação, síndrome mão-pé, alopecia, prurido, ressecamento da pele, eritema;

Endócrinas e metabólicas: hipoalbuminemia, hipofosfatemia;

Gastrointestinais: diarreia, aumento da lipase (geralmente passageira), aumento da amilase (geralmente passageira), dor abdominal, perda de peso, anorexia, náusea, vômito, constipação;

Hematológicas: linfopenia, trombocitopenia, aumento de INR, neutropenia, hemorragia, leucopenia;

Hepáticas: disfunção hepática;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, mialgia;

Respiratórias: dispneia, tosse; SNC: fadiga, neuropatia, dor.

1 a 10%

Cardiovasculares: isquemia e/ou infarto cardíaco, rubor;

Dermatológicas: acne, dermatite esfoliativa;

Gastrointestinais: aumento do apetite, disfagia, dispepsia, estomatite, glossodinia,

mucosite, xerostomia;

Geniturinárias: disfunção erétil:

Hepáticas: aumento de transaminases (passageiro);

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, mialgia;

Respiratórias: rouquidão;

SNC: cefaleia, depressão, febre:

Miscelânea: sintomas similares aos da influenza.

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

Arritmia, ataque isquêmico passageiro, aumento da fosfatase alcalina, aumento de bilirrubina, câncer de pele (células escamosas e/ou ceratoacantomas), crise hipertensiva, desidratação, dor tumoral, eczema, eritema multiforme, estomatalgia, foliculite, gastrite, ginecomastia, hemorragia cerebral, hemorragia GI, hemorragia respiratória, hipersensibilidade (reação cutânea, urticária), hiponatremia, hipotiroidismo, ICC, icterícia, infarto do miocárdio, infecção, insuficiência cardíaca, insuficiência renal aguda, ostealgia, pancreatite, perfuração Gl, refluxo Gl, rinorreia, síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, tromboembolia, zumbido.

#### Interações Medicamentosas:

O sorafenibe pode aumentar os níveis e efeitos de docetaxel, doxorrubicina, fluoruracila e irinotecano (e o metabólito ativo SN38). O sorafenibe pode aumentar a concentração sérica do metabólito ativo da dacarbazina. O sorafenibe pode aumentar o efeito anticoagulante da varfarina. O sorafenibe pode aumentar os níveis e efeitos de substratos da CYP2B6; são exemplos desses substratos: bupropiona, prometazina, propofol, selegilina e sertralina. O sorafenibe pode aumentar os níveis e efeitos de substratos da CYP2C8; são exemplos desses substratos: amiodarona, paclitaxel, pioglitazona, repaglinida e rosiglitazona. O sorafenibe pode aumentar os níveis e efeitos de substratos da CYP2C9; são exemplos desses substratos: bosentana, dapsona, fenitoína, fluoxetina, glimepirida, glipizida, losartana, montelucaste, nateglinida, paclitaxel, varfarina e zafirlucaste.

O sorafenibe pode reduzir a absorção de comprimidos de digoxina. O sorafenibe pode reduzir os níveis e efeitos da fluoruracila. O sorafenibe pode reduzir a concentração sérica da dacarbazina. Indutores da CYP3A4 podem reduzir os níveis e efeitos do sorafenibe; são exemplos desses indutores: aminoglutetimida, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, nafcilina, nevirapina e rifamicinas.

A biodisponibilidade de sorafenibe é reduzida em 29% com uma refeição rica em gordura (a biodisponibilidade é similar no jejum quando administrado com uma refeição moderada em gordura).

Evitar erva-de-são-joão devido à redução dos níveis e efeitos do sorafenibe.

### Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

Nenhum ajuste da dose é necessário para o comprometimento renal leve, moderado ou grave (independente de diálise); não foi estudado em pacientes sob diálise.

# Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

Nenhum ajuste necessário para o comprometimento hepático leve (categoria A de Child-Pugh) a moderado (categoria B de Child-Pugh); não foi estudado no comprometimento hepático grave (categoria C de Child-Pugh).

### Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial, eletrólitos, fósforo; pressão arterial (de referência, semanalmente, pelas primeiras 6 semanas e, depois, periodicamente).

# 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.

Mucosite, estomatite 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).

# **SUNITINIBE**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor da tirosina kinase e inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Sinônimos: malato de sunitinibe.

Apresentação Comercial: Sutent 12,5 mg, 25 mg e 50 mg/cápsula.

Indicação: tratamento de tumor estromal gastrointestinal (GIST) após falha do tratamento com mesilato de imatinibe em decorrência ou resistência. Também é indicado para o tratamento de carcinoma metastático de células renais (CMRP) avançado.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doenças

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:

Pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Estabilidade: armazenar em TA.

### Reacões Adversas:

#### > 10%

Cardiovasculares: hipertensão arterial, redução da FEVE, edema periférico;

Dermatológicas: hiperpigmentação, alteração da cor da pele, rash cutâneo, síndrome mão-pé, ressecamento da pele, alterações da cor do cabelo;

Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipoglicemia, hipoalbuminemia, hiperglicemia, hiponatremia, hipocalemia, hipercalemia, hipernatremia;

Gastrointestinais: diarreia, aumento de lipase, náusea, alteração do paladar, mucosite/estomatite, anorexia, constipação, dor abdominal, dispepsia, vômito, aumento de amilase, perda de peso, xerostomia, doença de refluxo gastresofágico/refluxo. Hematológicas: leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, linfopenia, hemorragia/sangramento;

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

Neuromusculares e esqueléticas: aumento de creatina cinase, fraqueza, dorsalgia e/ou lombalgia, artralgia, dor em extremidades, mialgia;

Renais: aumento de creatinina:

Respiratórias: dispneia, tosse;

SNC: fadiga, febre, cefaleia, calafrios, insônia.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: eventos trombóticos venosos, trombose venosa profunda, isquemia do miocárdio;

Dermatológicas: formação de bolhas na pele, alopecia;

Endócrinas e metabólicas: desidratação, hipotiroidismo;

Gastrointestinais: flatulência, glossodinia, dor bucal, distúrbio do apetite, pancreatite:

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica;

Oculares: edema periorbitário, aumento do lacrimejamento;

Respiratórias: embolia pulmonar;

SNC: depressão, tontura.

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

Anemia hemolítica microangiopática (quanto utilizado em combinação com bevacizumabe), crises convulsivas, disfunção adrenal, hemorragia pulmonar, ICC, infarto do miocárdio, infecção, infecção neutropênica, insuficiência hepática, insuficiência renal aguda, miopatia, neutropenia febril, perfuração Gl, prolongamento do intervalo QTc (dose-dependente), rabdomiólise, síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, torsade de pointes.

### Interações Medicamentosas:

O sunitinibe pode aumentar os níveis e efeitos de bevacizumabe, natalizumabe, agentes indutores de prolongamento do intervalo QTc, tetrabenazina, tioridazina, vacinas de micro-organismos vivos, antagonistas da vitamina K e ziprasidona.

Os níveis e efeitos do sunitinibe podem ser aumentados por alfuzosina, agentes antifúngicos (derivados azólicos, sistêmicos), ciprofloxacino, inibidores da CYP3A4 (moderados), inibidores da CYP3A4 (fortes), gadobutrol, nilotinibe e trastuzumabe.

O sunitinibe pode reduzir os níveis e efeitos de glicosídeos cardíacos, vacinas de micro-organismos inativados e antagonistas da vitamina K. Os níveis e efeitos do sunitinibe podem ser reduzidos por indutores fortes da CYP3A4, equinácea, e derivados da rifamicina.

Evitar consumo de suco de toranja (grapefruit) devido ao aumento dos níveis e efeitos do sunitinibe. Evitar erva-de-são-joão devido ao aumento do metabolismo e consequente redução das concentrações de sunitinibe.

Os alimentos não têm efeito sobre a biodisponilidade do sunitinibe.

### Aiuste da Dose em Insuficiência Renal:

Não foi estudado em pacientes com creatinina sérica 2 vezes maior que o limite superior de normalidade; as farmacocinéticas permaneceram inalteradas em pacientes com Clcr ≥ 42 mL/min.

# Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:

Não é necessário o ajuste em casos de comprometimento hepático leve a moderado (classe A ou B de Child-Pugh); não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave (classe C de Child-Pugh). Os estudos excluíram os pacientes com ALT/AST acima de 2,5 vezes o limite superior de normalidade ou, em caso de comprometimento decorrente de metástase hepáticas, ALT/AST acima de 5 vezes o limite superior de normalidade.

### Monitorização:

FEVE (basal e periódica com fatores de risco cardíaco), ECG (12 derivações, basal e periódico), pressão arterial, função adrenal, hemograma completo com contagem diferencial e plaquetas (antes de cada ciclo terapêutico), bioquímica sérica, incluindo mensuração de magnésio, fosfato e potássio (antes de cada ciclo terapêutico), função da tireoide (basal; depois, se o paciente estiver sintomático).

#### 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.

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.

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

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.

# **TALIDOMIDA**

Categoria Terapêutica: inibidor da angiogênese, agente imunossupressor e agente bloqueador do fator de necrose tumoral (FNT).

Apresentação Comercial: Talidomida 200 mg, 100 mg e 50 mg/comprimido. Indicação: tratamento do mieloma múltiplo, tratamento e manutenção das manifestações cutâneas do eritema nodoso hansênico.

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:

Administrar com água uma vez ao dia com o estômago vazio de preferência na hora de dormir, pelo menos uma hora após o jantar.

Estabilidade: armazenar em TA.

#### Reacões Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: edema, trombose e/ou embolia, hipotensão arterial;

Dermatológicas: rash cutâneo, rash e/ou descamação cutânea, ressecamento da pele, rash cutâneo maculopapular, acne;

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia;

Gastrointestinais: constipação, anorexia, náusea, perda de peso, ganho de peso, diarreia, monilíase oral;

Hematológicas: leucopenia, neutropenia, anemia, linfadenopatia;

Hepáticas: aumento de AST, aumento de bilirrubinas;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza muscular, tremores, fraqueza, mialgia, parestesia, artralgia;

Renais: hematúria;

Respiratórias: dispneia;

SNC: fadiga, sonolência, tontura, neuropatia sensorial (confusão mental, ansiedade e/ou agitação, febre), neuropatia motora, cefaleia;

Miscelânea: diaforese.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: edema periférico, edema facial;

Dermatológicas: dermatite, prurido, distúrbios ungueais;

Endócrinas e metabólicas: hiperlipemia;

Gastrointestinais: xerostomia, flatulência, odontalgia;

Geniturinárias: impotência;

Hepáticas: provas da função hepática anormais;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia, dorsalgia e/ou lombalgia, cervicalgia, rigidez cervical:

Renais: albuminúria;

Respiratórias: faringite, sinusite, rinite;

SNC: insônia, nervosismo, mal-estar, vertigem, dor;

Miscelânea: infecção.

# Relato pós-comercialização e/ou casos (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais):

Alteração do tempo de protrombina, alterações do estado mental, amenorreia, anormalidades eletrocardiográficas, arritmia, aumento da creatinina, aumento da fosfatase alcalina, aumento de BUN, aumento de LDH, aumento de ALT, bradicardia, crises convulsivas, depressão, dermatite esfoliativa, derrame pleural, desequilíbrios eletrolíticos, diplopia, disestesia, doença de Hodgkin, embolia pulmonar, enurese, enxaqueca, eosinofilia, epistaxe, eritema multiforme, eritema nodoso, eritroleucemia, estado-de-mal epiléptico, estomatite aftosa, estupor, fibrilação atrial, fotossensibilidade, galactorreia, ginecomastia, granulocitopenia, hepatomegalia, hipercalcemia, hipercalemia, hipersensibilidade, hipertensão arterial, hipertensão pulmonar, hipertireoidismo, hiperuricemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipoproteinemia, hipotensão ortostática, hipotiroidismo, insuficiência renal aguda, letargia, leucemia mielógena crônica, leucocitose, linfedema, linfopenia, metrorragia, mixedema, necrólise epidérmica tóxica, neurite periférica, neutropenia febril, nistagmo, obstrução do ducto biliar, obstrução intestinal, oligúria, pancitopenia, parestesia, pé caído, perfuração intestinal, petéquias, pneumonite intersticial, psicose, púrpura, redução do clearance da creatinina, síncope, síndrome da lise tumoral, síndrome de Raynaud, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome do túnel do carpo, surdez, taquicardia, tentativa de suicídio, trombocitopenia, úlcera gástrica.

#### Interações Medicamentosas:

A talidomida pode aumentar a atividade sedativa de outras drogas como

barbituratos, clorpromazina, etanol e reserpina. A talidomida pode estar associada ao maior risco de infecção grave quando utilizada em combinação com o abatacepte ou a anacinra. A talidomida pode aumentar o risco de infecção vacinal (organismos vivos atenuados). A talidomida também pode diminuir os efeitos de vacinas de micro-organismos mortos.

Evitar consumo de álcool devido ao aumento da sedação.

Evitar unha-de-gato e equinácea pois possuem propriedades imunoestimulantes. Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial, plaquetas; sinais de neuropatia mensalmente durante os 3 primeiros meses e, em seguida, periodicamente durante o tratamento; considerar a monitorização da amplitude do potencial de ação de nervos sensoriais (antes do início da terapia e a cada 6 meses) para detectar a neuropatia assintomática. Em pacientes HIV positivos: carga viral após 1 e 3 meses e, em seguida, a cada 3 meses. É exigido um teste de gravidez (sensibilidade de pelo menos 50 mIU/mL) nas 24 horas antes do início da terapia, semanalmente durante as primeiras 4 semanas e, em seguida, a cada 4 semanas para mulheres com ciclo menstrual regular ou a cada 2 semanas para mulheres com ciclo menstrual irregular.

### **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 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).

Mucosite, estomatite 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.

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.

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.

# **TAMOXIFENO**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antagonista do receptor para estrogênio, modulador seletivo do receptor para estrogênio (SERM).

Sinônimos: TAM, citrato de tamoxifeno.

Apresentação Comercial: Nolvadex 10 mg/comprimido revestido; Nolvadex

- D 20 mg/comprimido revestido.

Indicações: 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/Pré-medicação: não é necessário.

### Preparo/Administração:

Pronto para uso. O comprimido deve ser administrado por via oral, com água, de preferência no mesmo horário todos os dias. Este medicamento não pode ser partido ou mastigado. Doses maiores que 20 mg/dia devem ser dadas em doses divididas.

Estabilidade: conservar em TA. Em solução, armazenar em TA ou menor, não refrigerar nem congelar. Proteger da luz. Usar dentro de 3 meses depois de aberto.

# Reações Adversas:

#### > 10%

Cardiovasculares: rubor, hipertensão, edema periférico;

SNC: dor, alterações de humor, depressão;

Dermatológicas: alterações de pele, erupção cutânea;

Endócrinas e metabólicas: fogachos, retenção de líquido, amenorreia, menstruação alterada;

Gastrointestinais: náusea, perda de peso;

Hepáticas: sangramento vaginal, corrimento vaginal;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, artrite, artralgia;

Respiratórias: faringite.

### 1 a 10%

Cardiovasculares: dor torácica, eventos trombóticos venosos, edema, isquemia cardiovascular, isquemia cerebrovascular, angina, trombose venosa profunda, infarto do miocárdio;

SNC: insônia, tontura, dor de cabeça, ansiedade, fatiga;

Dermatológicas: alopecia;

Endócrinas e metabólicas: oligomenorreia, dor na mama, desordens menstruais, neoplasma de mama, hipercolesterolemia;

Gastrointestinais: dor abdominal, ganho de peso, irritação da garganta (quando solução oral), constipação, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, anorexia;

Geniturinárias: infecção do trato urinário, leucorreia, hemorragia vaginal, vaginite, cistos ovarianos:

Hematológicas: trombocitopenia, anemia;

Hepáticas: AST aumentada, bilirrubina sérica aumentada;

Neuromusculares e esqueléticas: dor óssea, osteoporose, fratura, artrose, mialgia, parestesia, dor musculoesquelética;

Oculares: catarata;

Renais: creatinina sérica aumentada:

Respiratórias: tosse, dispneia, bronquite, sinusite;

Miscelânea: infecção/sepse, diaforese, síndrome gripal, reação alérgica.

# < 1% não frequente ou de frequência indefinida

Colestase, alterações corneanas, endometriose, câncer endometrial, hiperplasia endometrial, pólipos endometriais, esteatose, necrose hepática, hepatite, hipercalcemia, hiperlipidemia, flebite, prurido vulvar, embolia pulmonar, trombose venosa na retina, retinopatia, segundo tumor primário, derrame, distúrbios no paladar, dor tumoral e aumento local da doença (inclusive aumento do tamanho da lesão e eritema), fibroides uterinos, ressecamento vaginal, angioedema, penfigoide bolhoso, eritema multiforme, reações de hipersensibilidade, hipertrigliceridemia, impotência masculina, penumonite intersticial, perda de libido em homens, pancreatite, síndrome Stevens-Johnson.

# Interações Medicamentosas:

O tamoxifeno deve ser utilizado com cautela em pacientes em uso de medicamentos anticoagulantes do tipo cumarínico, como a varfarina, devido ao aumento do efeito anticoagulante. Não usar tamoxifeno em pacientes em tratamento com agentes citotóxicos devido ao risco de aumento dos efeitos tromboembólicos. O tamoxifeno não deve ser usado em pacientes em tratamento com rifampicina devido ao decréscimo dos níveis plasmáticos de tamoxifeno. Inibidores da CYP2D6 reduzem os níveis plasmáticos do metabólito ativo do tamoxifeno, 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno (endoxifeno). O tamoxifeno não deve ser utilizado ao mesmo tempo com inibidores da aromatase como anastrozol, letrozol e exemestano.

Evitar consumo de cimífuga e angélica chinesa em pacientes com tumores estrógeno-dependentes. Evitar uso de erva-de-são-joão devido ao risco de redução dos níveis e efeitos do tamoxifeno.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

# Monitorização:

Hemograma completo de contagem diferencial com plaquetas, cálcio sérico, provas de função hepática; sangramentos vaginais incomuns; exames ginecológicos anuais, mamografia.

### **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.

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.

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 hortalicas 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.

# **TEGAFUR-UFT (ORAL)**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antimetabólito (antagonista da piri-

Sinônimos: uracila e ftorafur, uracila e tegafur, uracila e tetraidrofuranil-5-fluoruracila.

Apresentação Comercial: Orzel CS 100 mg/cápsula (contém 224 mg de

Indicações: tratamento de câncer de cólon/reto e de estômago.

Fator de Risco na Gravidez: X.

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

Posologia: consultar protocolos individuais por doenças.

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:

A dosagem padrão diária é equivalente a 300 - 600 mg de tegafur. Administrados oralmente, divididos em 2 ou 3 doses diárias. A dosagem deve ser aumentada (não exceder 600 mg/dia) ou diminuída com base na tolerância do paciente.

# Reações Adversas:

Frequência não definida.

Dermatológicas: fotossensibilidade, pigmentação da pele, rash cutâneo, síndrome mão-pé (rara);

Gastrointestinais: anorexia, diarreia, náusea, vômito (pode ser limitadora da dose); Hematológicas: neutropenia (pode ser limitadora da dose);

Neuromusculares e esqueléticas: neurotoxicidade (neuropatia periférica);

Oculares: lacrimejamento;

SNC: fadiga, toxicidade cerebelar (rara).

#### Interações Medicamentosas:

O uso concomitante com sorivudina inibe o metabolismo do tegafur, elevando seu nível plasmático. O tegafur eleva os níveis de fenitoína quando usados em concomitância. Ocorre intensificação das reações adversas do tegafur quando em associação com outros agentes antineoplásicos ou radioterapia.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Caso alguma anormalidade for observada, descontinuar o tratamento com tegafur-UFT imediatamente e tratar de forma apropriada.

#### Monitorização:

Testes de função hepática devem ser feitos regularmente.

#### **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.

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).

# **TEMOZOLOMIDA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, agente alquilante (triazeno). Sinônimos: temodar, temozolamida.

Apresentação Comercial: Temodal 5 mg, 20 mg, 100 mg e 250 mg/cápsula. Indicação: tratamento de glioblastoma multiforme recentemente diagnosticada (inicialmente em combinação com a radioterapia, em seguida, como tratamento de manutenção); tratamento de astrocitoma anaplásico refratário.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno/não recomendado.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doenças.

Potencial Emetogênico/Pré-medicação:

Moderado a alto - maior que 75 mg/m<sup>2</sup>/dia.

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

Mínimo a baixo - menor/igual 75 mg/m²/dia.

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.

#### Preparo/ Administração:

As cápsulas não devem ser abertas ou mastigadas, mas ingeridas inteiras com um copo de água. Podem ser administradas com estômago vazio para reduzir náuseas e vômitos. A administração antes de dormir é aconselhada.

Estabilidade: armazenar em TA.

### Reações Adversas:

#### >10%

Cardiovasculares: edema periférico;

Sistema Nervoso Central: fadiga, cefaleia, apreensão, hemiparesia, febre, tonturas, anomalia de coordenação;

Dermatológicas: alopecia, erupção cutânea;

Gastrointestinais: náuseas, vômito, constipação, anorexia, diarreia;

Hematológicas: linfopenia, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia;

Neuromusculares e esqueléticos: fraqueza;

Miscelânea: infecção viral.

#### 1 a 10%

Sistema Nervoso Central: amnésia, insônia, sonolência, ataxia, paresia, ansiedade, diminuição da memória, depressão, confusão;

Dermatológicas: prurido, pele seca, eritema;

Endócrinos e metabólicas: hipercoticismo, dor no peito;

Gastrointestinais: estomatite, dor abdominal, disfagia, alteração do paladar, ganho de peso;

Geniturinárias: incontinência urinária, micção frequente;

Hematológicas: anemia (graus 3 e 4);

Neuromusculares e esqueléticos: parestesia, dor nas costas, marcha anormal, artralgia, mialgia;

Oculares: visão borrada, diplopia, anomalia da visão (déficit visual/alterações na visão);

Respiratórios: faringite, infecção do trato respiratório superior, tosse, sinusite, dispneia;

Miscelânea: reação alérgica.

# <1% pós-comercialização e/ou relatos de caso (limitado a fosfatase alcalina importantes ou risco de vida)

Agitação, anafilaxia, apatia, anemia aplástica, labilidade emocional, eritema multiforme, neutropenia febril, síndrome gripal, alucinações, hematoma, hemorragia, herpes simplex, herpes zoster, hiperglicemia, hipocalemia, reações no local da injeção (eritema, irritação, dor, o prurido, inchaço, calor), pneumonite intersticial, síndrome mielodisplásica, neuropatia, infecções oportunistas (por exemplo, o PCP), candidíase oral, pancitopenia (pode ser prolongado), neuropatia periférica, petéquias, pneumonite, malignidades secundárias (incluindo leucemia mieloide), síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, perda de peso.

#### Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante da temozolomida com natalizumabe, vacinas (vivos). temozolomida pode aumentar os níveis/efeitos da leflunomida, natalizumabe, vacinas (vivos).

Os níveis/efeitos da temozolomida podem ser aumentados por ácido valpróico e trastuzumabe.

Temozolomida pode reduzir os níveis/efeitos das vacinas (inativadas/vivos).

Os níveis/efeitos da temozolomida podem ser reduzidos por equinácea.

O alimento pode reduzir a taxa e a extensão da absorção.

# Ajuste da Dose para Insuficiência Renal:

Não existem orientações. O cuidado deve ser tomado quando administrado a doentes com insuficiência renal grave (CL< 36 mL/min). Temozolomida não foi estudada em pacientes em diálise.

#### Ajuste da Dose para Insuficiência Hepática:

O cuidado deve ser tomado quando administrado em pacientes com insuficiência hepática.

#### Monitorização:

Hemograma com diferencial e plaquetas (antes de cada ciclo, semanalmente, durante a fase de tratamento de glioma concomitante, ou no prazo de 48 horas do dia 22, e semanalmente até ANC > 1500/mm<sup>3</sup> para manutenção do tratamento de glioma e astrocitoma).

#### 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.

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).

Mucosite, estomatite 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.

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.

# **TENSIROLIMO**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor da mTOR cinase.

Apresentação Comercial: Torisel 25 mg/mL frasco injetável.

Indicação: tratamento de carcinoma renal.

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 Anaflático: médio.

Pré-medicação:

Difenidramina 50 mg, IV.

# Preparo/Administração:

Reconstituição: com 1,8 mL de diluente próprio a uma concentração de 10 mg/mL. Misturar por inversão do frasco. Depois retirar as bolhas de ar.

Diluição: em 250 mL de SF em um recipiente isento de PVC. O equipo para infusão também deverá ser isento de PVC. Evite o excesso de agitação (pode resultar na formação de espuma).

Estabilidade: após reconstituição é de 24 horas, TA. Após diluição é de 6 horas após preparo. Proteger da luz durante o armazenamento, preparação e infusão. Tempo de infusão: infundir durante 30 - 60 minutos. Administrar através de um filtro polietersulfona inline  $\leq 5$  mícrons.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

#### Reações Adversas:

#### > 10%

Cardiovasculares: edema, edema periférico, dor torácica;

Sistema Nervoso Central: dor, febre, cefaleia, insônia:

Dermatológicas: erupção cutânea, prurido, afecções das unhas/raleio, pele seca; Endócrinos e metabólicas: hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hipocalemia;

Geniturinárias: incontinência urinária, micção frequente;

Gastrointestinais: mucosite, náusea, anorexia, diarreia, dor abdominal, constipação, estomatite, alteração do paladar, vômitos, perda de peso;

Neuromusculares e esqueléticos: fraqueza, parestesia, dor nas costas, marcha anormal, artralgia, mialgia;

Geniturinários: infecção do trato urinário;

Respiratórios: faringite, infecção do trato respiratório superior, tosse, sinusite, dispneia, epistaxe;

Hematológicas: anemia, linfopenia, trombocitopenia, leucopenia neutropenia;

Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina, AST;

Renais: aumento da creatinina;

Miscelânea: infecções (inclui abscesso, bronquite, celulite, herpes simplex, herpes zoster).

### 1 a 10%

Cardiovasculares: hipertensão, tromboembolismo venoso (inclui TVP e EP), tromboflebite:

Sistema Nervoso Central: arrepios, depressão;

Dermatológicas: acne, cicatrização prejudicada;

Hepáticas: hiperbilirrubinemia;

Neuromusculares e esqueléticos: mialgia;

#### Oculares: conjuntivite;

Doenças respiratórias: rinite, pneumonia, infecção do trato respiratório superior, doença pulmonar intersticial;

Miscelânea: alérgica, hipersensibilidade, reações de perfusão (inclui anafilaxia, apneia, dor torácica, dispneia, rubor, hipotensão, perda de consciência).

# <1% (pós-comercialização e /ou relatos de casos)

glicoproteína P, inibidores da protease, trastuzumabe.

Insuficiência renal aguda, edema angioneurótico, pneumonite.

#### Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante do tensirolimo com natalizumabe, vacinas (vivos). Tensirolimo pode aumentar os níveis/efeitos dos inibidores da ECA, ciclosporina, agentes hipoglicêmicos, leflunomida, natalizumabe, tacrolimus, vacinas (vivos). Os níveis/efeitos do tensirolimo podem ser aumentados por agentes antifúngicos (derivados azole, sistêmicos), inibidores CYP3A4 (forte e moderado), dasatinibe, ervas com propriedades hipoglicêmicas, antibióticos macrolídeos, inibidores

Tensirolimo pode reduzir os níveis/efeitos das vacinas (inativadas/vivos).

Os níveis/efeitos do tensirolimo podem ser reduzidos por carbamazepina, indutores CYP3A4 (forte), deferasirox, equinácea, ervas (indutores CYP3A4), indutores glicoproteína P, fenitoína, derivados da rifampicina.

Evitar o uso concomitante com erva-de-são-joão que pode diminuir os níveis de sirolimo (metabólito ativo do tensirolimo). Produtos herbais com propriedades hipoglicêmicas podem aumentar o risco de hipoglicemia induzida pelo tensirolimo: alfafa, babosa, mirtilo, melão amargo, bardana, aipo, damiana, feno grego, garcinia, alho, gengibre, ginseng americano, gymnema, marshmallow, urtiga.

# Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:

Não foi estudado na disfunção renal, no entanto, devido à eliminação renal mínima, ajuste da dose para a disfunção renal não é recomendado. Hemodiálise: não foi estudado em pacientes em hemodiálise.

#### Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:

A bula aprovada pela FDA não contém orientações de ajuste de dosagem em disfunção hepática. Os pacientes com AST> 3 vezes o LSN (limite superior ao normal) > 5 vezes o LSN, na presença de metástases hepáticas e bilirrubina total > 1,5 vezes LSN foram excluídos dos ensaios clínicos. Tensirolimo é eliminado principalmente pelo fígado.

#### **Monitorização:**

Hemograma com diferencial e plaquetas (semanal), níveis séricos de colesterol e triglicérides (inicial e periódica), as funções hepática e renal. Monitorização das reações à infusão, infecções, sintomas de DIP (ou alterações radiográficas).

#### **Conduta Nutricional:**

Mucosite, Estomatite, 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.

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

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.

# **TENIPOSÍDEO**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, epipodofilotoxinas.

Sinônimos: EPT,VM-26.

Apresentação Comercial: Vumon 50 mg/5 mL ampola injetável.

tumores intracranianos; carcinoma de bexiga; neuroblastoma.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: 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: ondansentrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Indicação: linfomas malignos; doenças de Hodgkin; leucemia linfocítica aguda;

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:

As soluções devem ser preparadas e administradas através de recipientes de grande volume e de dispositivos que não contêm DEHP, tais como os recipientes de vidro ou poliolefina (frascos insentos de PVC).

Diluição: diluir cada ampola de 5 mL em 50, 125, 250 ou 500 mL de solução fisiológica ou solução glicosada 5%, resultando em concentrações finais correspondentes a 1.0, 0.4, 0.2 e 0,1 mg/mL, respectivamente.

Tempo de infusão: de 30 a 60 minutos. Não deve ser administrado como bôlus ou infusão rápida.

Estabilidade: 24 horas, TA. Não se recomenda refrigerar. As soluções de 1 mg/mL guardadas sob TA são menos estáveis e devem ser administradas em até 4 horas a partir da preparação a fim de minimizar a tendência de precipitação. Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

#### Reações Adversas:

#### > 10%

Gastrointestinais: mucosites, diarreia, náusea, vômitos, anorexia;

Hematológicos: mielodepressão é frequentemente limitante da dose, com leucemia e trombocitopenia ocorrendo 7 a 14 dias após o tratamento. A recuperação da medula óssea é normalmente completa dentro de 2 a 3 semanas. A leucopenia é mais frequente e mais grave do que a trombocitopenia. Relatou-se também anemia e anemia hemolítica imune.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: pode ocorrer hipotensão transitória após a administração intravenosa rápida;

Dermatológicas: alopecia;

Miscelâneas: reações anafiláticas (febre, erupções cutâneas, hipertensão e hipotensão, dispneia e broncoespasmos), ocorrendo geralmente em infusões rápidas.

Letargia, neuropatias periféricas e sonolência.

# Interação Medicamentosa:

Anticonvulsivantes, tais como fenobarbital e fenitoína, aumentam a taxa de depuração do teniposídeo, resultando em exposição sistêmica diminuída para uma determinada dose do produto. Doses maiores são necessárias em pacientes em tratamento com anticonvulsivantes.

A tolbutamida, o salicilato de sódio e o sulfametiazol demonstraram deslocar o teniposídeo da ligação com as proteínas in vitro. Devido à taxa de ligação às proteínas extremamente altas do teniposídeo, pequenos decréscimos na taxa de ligação poderiam resultar em aumento substancial dos níveis de droga livre, acarretando em maior efeito e toxicidade.

#### Aiuste da Dose na Insuficiência Renal:

Cerca de 21% administrado intravenosamente é excretado na urina, indicando a necessidade de uma redução da dose em pacientes com insuficiência renal. O fabricante afirma que um ajuste da dose pode ser necessário em pacientes com insuficiência renal significativa, no entanto, não são dadas recomendações específicas.

#### Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:

A maioria da dose de teniposídeo é metabolizada no fígado. O fabricante afirma que um ajuste da dose pode ser necessário em pacientes com insuficiência hepática significativa, no entanto, não são dadas recomendações específicas.

# Monitorização:

Hemograma completo no início da terapia e antes de cada dose subsequente (inclui hemoglobina, contagem de células brancas do sangue com diferencial e contagem de plaquetas), testes de função renal e hepática durante o tratamento. Conduta Nutricional:

Mucosite, estomatite 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 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).

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.

# TIOGUANINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antimetabólito.

Sinônimos: 2-amino-6-mercaptopurina.

Apresentação Comercial: Lanvis 40 mg/comprimido.

Indicação: tratamento da leucemia mielógena aguda (não linfocítica), tratamento da leucemia mielógena crônica e da leucemia granulocítica.

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:

Estabilidade: armazenar os comprimidos em TA.

#### Reações Adversas:

> 10%

Hematológicas: mielossupressão;

Leucócitos: moderada: Plaquetas: moderada;

Início: 7 - 10 dias; nadir: 14 dias; recuperação: 21 dias.

Dermatológicas: rash cutâneo;

Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia;

Gastrointestinais: anorexia, diarreia, estomatite, náusea ou vômito leve;

Neuromusculares e esqueléticas: marcha instável.

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

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

#### Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante da tioguanina com natalizumabe, vacinas (vivos).

Tioguanina pode aumentar os níveis/efeitos da leflunomida, natalizumabe, vacinas

Os níveis/efeitos da tioguanina podem ser aumentados por aminossalicilatos (mesalazina, olsalazina, sulfassalazina), trastuzumabe.

Tioguanina pode reduzir os níveis/efeitos das vacinas (inativadas/vivos).

Os níveis/efeitos da tioguanina podem ser reduzidos por equinácea.

A tioguanina é melhor absorvida quando administrada entre as refeições.

#### Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial e contagem plaquetária; provas da função hepática (semanalmente no início da terapia e, em seguida, mensalmente; com major frequência em pacientes com hepatopatia ou que fazem uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos); hemoglobina.

#### Conduta Nutricional:

Mucosite, estomatite 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 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).

# **TIOTEPA**

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, agente alquilante.

Sinônimos: tiofosfamida, tepadina, trietilenotiofosforamida, Tio-TEPA, TSPA, TESPA.

Apresentação Comercial: Thioplex 15 mg e 30 mg/frasco injetável.

Indicações: tratamento de tumores superficiais de bexiga; tratamento paliativo de adenocarcinoma de mama ou ovário; linfomas e sarcomas; controle de efusões de intracavidade causadas por tumores metastáticos; uso IT na leucemia/ linfoma e metástase de SNC.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: presente no leite materno/não recomendado.

Posologia: consultar os protocolos individuais por doença.

Potencial Emetogênico/ Pré-medicação: não é necessário.

# Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir cada frasco até a concentração de 10 mg/mL.

Diluição: para infusão, diluir em SG 5% (≥ 5 mg/mL) ou em SF (1; 3 ou 5 mg/mL). Para administração intravesicular, diluir em 30 - 60 mL de SF ou água para injetáveis. Para administração IT, diluir em 1 - 5 mL SF ou solução Elliot's B. Filtrar em 0,22 mícron antes da administração.

Estabilidade: armazenar em 2 - 8°C, protegido da luz. Após reconstituição é estável por 28 dias 2 - 8°C ou 7 dias TA. Após diluição em SG 5% é estável por 14 dias 2 - 8°C ou 3 dias TA. Após diluição em SF é estável por 48 horas 2 - 8°C ou 24 horas TA. Soluções em SF (≤ 0,5 mg/mL) são estáveis por menos de 1 hora. Tempo de infusão: administrar IV como infusão curta (10 - 60 minutos) ou push de 1 - 2 minutos. Para o caso de lavagem intravesical, instilar diretamente na bexiga e reter por, no mínimo, 2 horas; o paciente deve ser reposicionado a cada 15 - 30 minutos para exposição máxima.

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

#### Reações Adversas:

#### > 10%

Hematopoiéticas: dose-dependente e cumulativa; leucopenia e trombocitopenia severas e moderadas podem ocorrer. Anemia e pancitopenia podem ser fatais, requerendo monitoramento cauteloso; administração intravesical pode causar supressão da medula óssea;

Hematológicas: mielosupressão (moderado para leucócitos, severa para plaquetas. Início: 7 - 10 dias, nadir: 14 dias e recuperação: 28 dias);

Locais: dor no local da injeção.

#### 1 a 10%

SNC: tontura, fatiga, febre, cefaleia;

Dermatológicas: alopecia, despigmentação (no tratamento tópico), hiperpigmentação (com terapia de alta dose), prurido, rash, urticária;

Endócrinas e metabólicas: amenorreia, hiperuricemia;

Gastrointestinais: anorexia, náusea e vômito (raros);

Geniturinárias: disúria, cistite hemorrágica (administração intravesicular: rara), retenção urinária;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

Oculares: conjuntivite;

Renais: hematúria:

Miscelânea: aperto na garganta, reações alérgicas.

#### < 1%

Estomatite, anafilaxia; como outros agentes alquilantes, essa droga é carcinogênica. Interações Medicamentosas:

A fenitoína pode aumentar os níveis e efeitos do TEPA (metabólito), e diminuir os do tiotepa. O tiotepa pode aumentar os níveis e efeitos de substratos da CYP2B6, como bupropiona, prometazina, propofol, selegilina e sertralina.

Evitar consumo de etanol devido à irritação Gl. Evitar consumo de cimicífuga e angélica em pacientes com tumores dependentes de estrogênio.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

# Monitorização:

Contagem diferencial completa com plaquetas por, no mínimo, três semanas depois do tratamento; ácido úrico, urinálise.

#### **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.

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.

# **TOCILIZUMABE**

Categoria Terapêutica: antagonista do receptor da interleucina-6; antirreumático, modificador da doenca.

Sinônimos: atlizumab.

Apresentação Comercial: Actemra 80 mg/4 mL e 200 mg/10 mL frascoampola injetável.

Indicações: tratamento de artrite reumatoide moderada a gravemente ativa em pacientes adultos que apresentaram resposta inadequada a um ou mais antagonistas do fator de necrose tumoral (FNT; como monoterapia ou em combinação com agentes antirreumáticos não-biológicos modificadores da doença).

#### 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:

Deixar a solução diluída atingir a temperatura ambiente antes da administração. Diluição: até 100 mL com uso de SF.

Tempo de infusão: infundir ao longo de 60 minutos, utilizando um cateter IV exclusivo. Não infundir outros agentes pelo mesmo cateter IV. Não administrar em bôlus IV. Não utilizar se houver partículas opacas ou alterações de cor visíveis.

Estabilidade: após diluição é de 24 horas TA.

Armazenar os frascos fechados entre 2 - 8°C; não congelar. Proteger da luz. Antes da administração, diluir até 100 mL com uso de cloreto de sódio a 0,9%. As soluções diluídas são compatíveis com polipropileno (PP), polietileno (PE), cloreto de polivinila (PVC)

#### Reações Adversas:

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: hipertensão arterial;

Dermatológicas: rash cutâneo, reação cutânea (inclui prurido, urticária), eczema; Gastrointestinais: dor abdominal, ulceração bucal, gastrite, diarreia, estomatite, náusea, vômito:

Hematológicas: neutropenia (terapia combinada), trombocitopenia (terapia combinada);

Hepáticas: aumento de ALT, aumento de AST;

Locais: reações relacionadas à infusão (terapia combinada);

Respiratórias: infecção de vias aéreas superiores, nasofaringite, bronquite;

SNC: cefaleia, tontura, febre:

Miscelânea: formação de anticorpos antitocilizumabe.

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

Artrite bacteriana, aspergilose, aumento da bilirrubinas, aumento do colesterol HDL, aumento do colesterol LDL, candidíase, celulite, criptococos, diverticulite, esclerose múltipla, gastrenterite, herpes zoster, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, infecção do trato urinário, perfuração gastrointestinal, pneumocistose, pneumonia, pneumonite (alérgica), polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, processos malignos (incluindo câncer de mama e cólon), reação anafilática e anafilactoide, reativação do vírus de Epstein-Barr, sepse, tuberculose.

### Interações Medicamentosas:

O tocilizumabe pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas de vírus vivos. Os níveis e efeitos do tocilizumabe podem ser aumentados por abciximabe, pimecrolimo, tacrolimo (tópico) e trastuzumabe. O tocilizumabe pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas (BCG, vírus inativados

e vivos). Os níveis e efeitos do tocilizumabe podem ser reduzidos por equinácea. Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Não recomendado para uso em pacientes com esse tipo de comprometimento ou hepatopatia ativa.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Em caso de comprometimento renal leve, nenhum ajuste da dose é necessário. No comprometimento renal moderado a grave, as experiências são limitadas e, portanto, nenhum ajuste específico da dose é recomendado pelo fabricante.

## Monitorização:

Sinais e sintomas de infecção (antes e durante a terapia); triagem de tuberculose latente antes do início da terapia; hemograma completo com contagem diferencial (antes e a cada 4 - 8 semanas durante a terapia); ALT/AST (antes e a cada 4 - 8 semanas durante a terapia); provas adicionais de função hepática (p. ex., bilirrubinas), conforme indicação clínica; perfil lipídico (antes da terapia, com 4 - 8 semanas após o início e a cada 6 meses durante a terapia); sinais e sintomas de distúrbios desmielinizantes do SNC.

#### **Conduta Nutricional:**

Mucosite, estomatite 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.

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).

# **TOPOTECANA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor da topoisomerase I.

Sinônimos: cloridrato de topotecana.

Apresentação Comercial: Hycamtin 4 mg/frasco injetável.

Indicação: carcinoma metastático de ovário, síndromes mielodisplásicas, tumores cerebrais.

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: em 4 mL de água estéril para injeção.

Diluição: em 50 - 100 mL de SG 5% ou SF.

Tempo de infusão: ao longo de 30 minutos ou em infusão contínua de 24 horas. Para a quimioterapia combinada com cisplatina, hidratar o paciente antes do tratamento.

Estabilidade: após reconstituição é de 28 dias, TA. Após diluição: 24 horas, TA ou 7 dias, 2 - 8°C.

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante. Extravasamento inadvertido pode resultar em eritema.

### Reações Adversas:

#### > 10%

Dermatológicas: alopecia, rash cutâneo;

Gastrointestinais: náusea, vômito, diarreia, constipação, dor abdominal, anorexia, estomatite:

Hematológicas: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, febre neutropênica e/ou sepse;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

Respiratórias: dispneia, tosse;

SNC: fadiga, febre, dor, cefaleia.

#### 1 a 10%

Hepáticas: aumentos passageiros de enzimas hepáticas;

Neuromusculares e esqueléticas: parestesia;

Miscelânea: sepse.

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

Angioedema, colite neutropênica, dermatite (grave), equimose, dor abdominal, pancitopenia, prurido (intenso), reações alérgicas, reações anafilactoides, reações no local da injeção (eritema leve, sangramento grave, associado à trombocitopenia).

#### Interações Medicamentosas:

A administração concomitante de filgrastim pode prolongar a duração da neutropenia e, por essa razão, seu uso não pode ser iniciado até o D6 do ciclo do tratamento, 24 horas após o término do tratamento com topotecana. A combinação da topotecana com cisplatina agrava a mielossupressão.

Evitar consumo de etanol devido à irritação GI.

# Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

Nenhum ajuste de dose parece ser necessário em pacientes com insuficiência renal leve (CICr 40 - 60 mL/min). Um ajuste de dose para 0,75 mg/m<sup>2</sup> é recomendado para pacientes com insuficiência renal moderada (Clcr 20 - 39 mL/min). Com relação a pacientes com insuficiência renal grave, não há dados disponíveis que sustentem uma recomendação.

Nota: para o uso de topotecana em combinação com cisplatina para o câncer de colo de útero, não iniciar o tratamento em pacientes com níveis de creatinina sérica > 1,5 mg/dL; considerar a suspensão do tratamento em pacientes com

níveis creatinina sérica > 1,5 mg/dL nos ciclos subsequentes.

# Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

Nenhum ajuste de dose é necessário para o tratamento de pacientes com disfunção hepática em que a bilirrubina plasmática está entre 1,5 - 10 mg/dL.

#### Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial e contagem plaquetária, provas da função renal, bilirrubinas.

#### Conduta Nutricional:

Mucosite, estomatite 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.

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.

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.

# **TOREMIFENO**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antagonista do receptor de estrógeno; modulador seletivo do receptor de estrógeno (SERM).

Sinônimos: citrato de toremifeno.

Apresentação Comercial: Fareston 60 mg/comprimido.

Indicações: tratamento de câncer de mama; controle de tumores desmoides e carcinoma endometrial.

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:

Administrar VO, geralmente como dose única diária ou em 2 ou 3 doses divididas.

Estabilidade: conservar em TA. Proteger da luz e do calor.

#### Reações Adversas:

#### > 10%

Endócrinas e metabólicas: fogachos;

Geniturinárias: corrimento vaginal;

Gastrointestinais: náusea, vômito:

Hepáticas: fosfatase alcalina e AST aumentadas;

Miscelânea: diaforese.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: tromboembolismo (trombose venosa, embolia pulmonar e trombose arterial), falência cardíaca, infarto do miocárdio, edema;

SNC: tontura:

Endócrinas e metabólicas: hipercalcemia em pacientes com metástase óssea, galactorreia e deficiência vitamínica, irregularidades menstruais;

Geniturinárias: corrimento ou sangramento vaginal, endometriose, priapismo, possível câncer endometrial;

Oculares: efeitos oftalmológicos (alterações na acuidade visual, catarata, retinopatia), opacidade da córnea, olhos secos.

Nota: aumento de dor óssea geralmente indica uma boa resposta à terapia.

#### Interações Medicamentosas:

O uso concomitante de toremifeno com varfarina aumenta significativamente os efeitos anticoagulantes, assim como uma possível diminuição da ação antitumoral do toremifeno devido à baixa taxa de metabólitos ativos. Indutores da CYP3A4, como aminoglutetimida, carbamazepina, nafcilina, nevirapina, fenobarbital, fenitoína a rifamicinas, podem diminuir os níveis e efeitos do toremifeno.

### Aiuste de Dose em Insuficiência Renal:

Não é necessário ajuste de dose no comprometimento renal.

#### Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Toremifeno é extensamente metabolizado no fígado e ajuste de dose pode ser indicado em pacientes com comprometimento hepático; no entanto, não há protocolos específicos. Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

#### Monitorização:

Monitorizar contagem sanguínea completa periodicamente, níveis de cálcio

e testes de função hepática. Monitorizar atentamente pacientes com metástase óssea para hipercalcemia durante as primeiras semanas de tratamento. Leucopenia e trombocitopenia são raramente reportados; monitorizar contagem de leucócitos e plaquetas 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).

# **TRABECTEDINA**

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, miscelânea.

Apresentação Comercial: Yondelis® 0,25 mg/frasco e 1 mg/frasco injetável. Indicações: tratamento do câncer de ovário e sarcoma de partes moles.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecido/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.

No D2 e D3: ondansentrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona.

Dexametasona: 10 - 20 mg (para os regimes de 0,58 mg/m<sup>2</sup> e 1,5 mg/m<sup>2</sup> respectivamente), IV durante 30 minutos.

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 frascos de 0,25 mg e 1 mg com 5 mL e 20 mL de água estéril para injeção, respectivamente (concentração após reconstituição é de 0,05 mg/mL).

Diluição: em SF ou SG 5% em bolsa de 50 mL para acesso central e em bolsa de 1000 mL ou mais para acesso periférico.

Estabilidade: frascos intactos devem ser armazenados por até 36 meses sob refrigeração (2 - 8°C). Do ponto de vista microbiológico, as soluções reconstituídas podem ser armazenadas durante 24 horas sob refrigeração, no entanto, o indicado é diluir e administrar imediatamente. Quanto à estabilidade física e química, pode-se armazenar o reconstituído e o diluído em TA durante 30 horas.

Tempo de infusão: IV durante 3 horas para o regime de 0,58 mg/m<sup>2</sup> e infusão contínua para o regime de 1,5 mg/m².

Potencial vesicante/irritante: irritante.

#### Reações Adversas:

#### >10%

Sistema Nervoso Central: fatiga, febre e cefaleia;

Dermatológicas: síndrome mão-pé, alopecia, exantema;

Endrócrinas e metabólicas: hipopotassemia, hipofosfatemia;

Gastrointestinais: nausea, vômito, anorexia, constipação, diarreia, dor abdominal,

estomatite, ganho de peso, dispepsia, inflamação da mucosa;

Hematológicas: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia;

Hepáticas: ALT, AST e fosfatase alcalina aumentadas, hiperbilirrubinemia;

Local: flebite, reações no local da injeção/cateter;

Neuromusculares e esqueléticas: CPK aumentado, fraqueza, artralgia, parestesia;

Renal: creatinina aumentada;

Respiratórias: dispneia e tosse.

#### 1% a 10%

Cardiovasculares: edema periférico, palpitação, edema, eventos de falência cardíaca, síncope, disfunção ventricular esquerda;

Sistema Nervoso Central: insônia;

Dermatológicas: hiperpigmentação.

Endócrinas e metabólicas: desidratação;

Gastrointestinais: comprometimento do paladar;

Hematológicas: neutropenia febril, falência de medula óssea, granulocitopenia, pancitopenia;

Hepáticas: hepatotoxicidade;

Local: dor, inflamação e eritema no local do cateter;

Neuromusculares e esqueléticas: mialgia, neuropatia periférica, dor musculoesquelética;

Renais: insuficiência renal:

Respiratórias: embolia e edema pulmonares;

Miscelânea: infecção e sepse neutropênica.

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

Extravasamento (associado à necrose tecidual, requerendo desbridamento), prolongamento da QTc, rabdomiólise.

#### Interações Medicamentosas:

Evitar combinação de etanol devido ao aumento do efeito hepatotóxico da trabectedina.

Imunossupressores administrados em concomitância podem diminuir o efeito terapêutico da BCG.

A trabectedina pode diminuir a absorção de glicosídeos cardíacos (como comprimidos de digoxina), exceto digitoxina.

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

Indutores fortes e inibidores moderados a fortes do CYP3A4 podem aumentar e diminuir respectivamente o metabolismo da trabectedina.

Dasatinibe pode aumentar a concentração sérica da trabectedina.

Deferasirox pode diminuir a concentração sérica de trabectedina.

Denosumabe pode aumentar os efeitos adversos ou tóxicos das drogas imunossupressoras utilizadas concomitantemente a trabectedina.

Especificamente, o risco de infecções graves pode ser aumentado.

Equinácea pode diminuir o efeito terapêutico de drogas imunossupressoras.

Ervas indutoras do CYP3A4 podem aumentar o metabolismo da trabectedina. Inibidores da HMG-CoA redutase podem aumentar o efeito miopático (rabdomiólise) da trabectedina.

Os imunossupressores utilizados concomitantemente à trabectedina 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: não considerar dose de ataque 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 à trabectedina podem também aumentar os efeitos adversos ou tóxicos do natalizumabe. Especificamente, o risco de infecção simultânea pode ser aumentado.

Indutores da glicoproteína-P podem diminuir a concentração sérica de seus substratos, assim como limitar a distribuição destes para células/tecidos/órgãos específicos onde a glicoproteína-P está presente em altas quantidades (p.ex. cérebro, linfócitos T).

Inibidores da glicoproteína-P podem aumentar a concentração sérica de seus substratos, assim como exacerbar a distribuição destes para células/tecidos/ órgãos específicos onde a glicoproteína-P está presente em altas quantidades (p.ex. cérebro, linfócitos T).

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

Imunossupressores podem também diminuir o efeito terapêutico da vacina sipuleucel-T.

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

Trastuzumabe pode aumentar o efeito neutropênico dos imunossupressores neutropênicos.

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 aumentar ou diminuir o efeito anticoagulante do antagonista da vitamina K, como a varfarina.

Evitar uso concomitante a erva-de-são-joão devido ao risco de aumento do clearance da trabectedina.

### Ajuste de Dose em Toxicidade:

#### Toxicidade hematológica:

Postergar o próximo ciclo de tratamento para até 3 semanas caso neutrófilos <1500/mm³, plaquetas <100.000/mm³, hemoglobina <9 g/dL, bilirrubina >LSN (limite superior ao normal) fosfatase alcalina não proveniente de ossos, ALT, e AST 2,5 vezes > que LSN; albumina <25 g/L, ou creatinina sérica >1.5 mg/dL ou Clcr <60 mL/minute. Caso o quadro persista por mais de 3 semanas, considerar descontinuação do tratamento.

Reduzir a dose conforme quadro a seguir, caso os seguintes parâmetros sejam observados entre os ciclos: neutrófilos <500/mm³, plaquetas <25.000/mm³, bilirrubina >LSN, fosfatase alcalina não proveniente de ossos 2,5 vezes > LSN; ALT ou AST 5 vezes > LSN sem ter havido recuperação até D21, ou qualquer outro grau de reação adversa 3 ou 4 (p.ex. náusea, vomito, fadiga).

	Sarcoma de Partes Moles	Câncer de Ovário	
	Trabectedina	Trabectedina	PLD
Dose Inicial	1,5 mg/m <sup>2</sup>	1,1 mg/m <sup>2</sup>	30 mg/m <sup>2</sup>
Primeira redução	1,2 mg/m <sup>2</sup>	0,9 mg/m <sup>2</sup>	25 mg/m <sup>2</sup>
Segunda redução	1 mg/m <sup>2</sup>	0,75 mg/m <sup>2</sup>	20 mg/m <sup>2</sup>

PLD: Doxorrubicina Lipossomal Peguilada

Descontinuar tratamento caso haja a necessidade de uma terceira redução.

Caso CPK esteja 2,5 vezes > LSN, o tratamento com trabectedina deve ser descontinuado até recuperação plena.

No tratamento de sarcomas de partes moles, os seguintes ajustes de dose são adotados clinicamente:

Neutropenia febril, infecção e neutropenia grau 4 com duração ≥ 5 dias ou trombocitopenia grau 4: reduzir dose para 1,2 mg/m² durante 24 horas a cada 3 semanas.

Toxicidade não hematológica:

Toxicidade cardíaca ou neurológica grau 2 ou outra toxicidade não-hematológica grau 3 com duração >21 dias: reduzir a dose para 1,2 mg/m² durante 24 horas a cada 3 semanas.

Para o caso de toxicidade recorrente severa, reduzir a dose para 1 mg/m² durante 24 horas a cada 3 semanas.

Descontinuar tratamento se toxicidade cardíaca ou neurológica de grau ≥ 3 com duração > 35 dias.

#### Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:

A associação terapêutica com doxorrubicina lipossomal não é recomendada quando Clcr < 60 mL/minuto.

# Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:

Administração de trabectedina não é recomendada quando bilirrubina >LSN ou doença hepática clinicamente relevante (p.ex. hepatite crônica ativa).

#### Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial e plaquetas (inicial, semanalmente para os 2 primeiros ciclos e então uma vez entre os ciclos); biblirrubina, fosfatase alcalina (considerar isoenzimas hepáticas 5-nucleotidase ou GGT para diferenciar de elevações de origem não-óssea); ALT, AST (inicial, semanalmente para os 2 primeiros ciclos e então uma vez entre os ciclos); função renal (inicial e durante o tratamento) e CPK (semanalmente para os primeiros 2 ciclos e então entre os ciclos subsequentes).

#### **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

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 comple-mento 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 hortalicas 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.

Mucosite e 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.

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 hortalicas e frutas diariamente e não esquecer que as dietas deverão ser individualizadas.

# **TRASTUZUMABE**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, anticorpo monoclonal.

Apresentação Comercial: Herceptin 440 mg/frasco injetável.

Indicação: câncer de mama com superexpressão ou positividade para HER2.

Fator de Risco na Gravidez: B.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

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: com 20 mL de água bacteriostática para injeção fornecida (21 mg/mL) ou água estéril para injeção sem conservantes. Não agitar. Deixar o frasco em repouso por aproximadamente 5 minutos. Evitar emulsão rápida da seringa. Diluição: em 250 mL de SF. Incompatível com SG 5%.

Tempo de infusão: doses de ataque são infundidas durante 90 minutos; a dose de manutenção pode ser infundida ao longo de 30 minutos, conforme a tolerância. Estabilidade: após reconstituição em diluente próprio é de 28 dias, 2 - 8°C. Após reconstituição em água estéril para injeção, administrar imediatamente. Após diluição é de 24 horas, TA.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

#### Reações Adversas:

Nota: porcentagens relatadas com a terapia com um único agente.

#### > 10%

Dermatológicas: rash cutâneo;

Gastrointestinais: náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, anorexia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, dorsalgia e/ou lombalgia;

Respiratórias: tosse, dispneia, rinite, faringite;

SNC: dor, febre, calafrios, cefaleia, insônia, tontura;

Miscelânea: reação à infusão (calafrios e febre são as mais comuns), infecção.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: edema periférico, edema, ICC, taquicardia;

Dermatológicas: acne;

Geniturinárias: ITU:

Hematológicas: anemia, leucopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: parestesia, ostealgia, artralgia, neurite periférica, neuropatia;

Respiratórias: sinusite;

SNC: depressão;

Miscelânea: síndrome similar à gripe, lesão acidental, reações alérgicas, herpes simples.

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

Ambliopia, anafilaxia, angioedema, angústia respiratória, apneia, arritmia, ascite, asma, ataxia, AVC, broncoespasmo, celulite, choque, cistite hemorrágica, coagulopatia, colite, confusão mental, crises convulsivas, derrame pericárdico, derrame pleural, dispneia paroxística noturna, edema pulmonar (não-cardiogênico), estomatite, fibrose pulmonar, fratura patológica, gastrenterite, glomerulonefrite (membranosa e fibrilar), glomerulosclerose, hematêmese, hemorragia, hepatite, herpes zoster, hidrocefalia, hidronefrose, hipercalcemia, hipotensão arterial, hipotiroidismo, hipóxia, íleo paralítico, infiltrados pulmonares, insuficiência hepática, insuficiência renal, insuficiência respiratória, laringite, lesão causada por radiação, leucemia (aguda), linfangite, mania, miocardiopatia, miopatia, necrose óssea, neutropenia, obstrução intestinal, pancitopenia, pancreatite, parada cardíaca, pielonefrite, pneumonite, pneumotórax, reação à infusão grave, reação anafilactoide, sepse, síncope, síndrome da angústia respiratória aguda, síndrome nefrítica, sobrecarga de volume, surdez, trombose mural, trombose vascular, úlcera esofágica, úlceras cutâneas.

#### Interações Medicamentosas:

O paclitaxel pode acarretar diminuição do clearance do trastuzumabe, aumentando suas concentrações séricas. A terapia combinada com antraciclinas ou ciclofosfamida pode aumentar a incidência e/ou a gravidade de disfunção cardíaca. Anticorpos monoclonais podem aumentar o risco de reações alérgicas ao trastuzumabe devido à presença de anticorpos antiquiméricos humanos. O trastuzumabe pode aumentar a incidência de neutropenia e/ou neutropenia febril quando utilizado em combinação com quimioterapia mielossupressiva. Uso concomitante de trastuzumabe e varfarina pode aumentar o risco de sangramento.

#### Aiuste da Dose em Insuficiência Renal:

Dados sugerem que a disponibilidade do trastuzumabe não é alterada com base na idade ou nas concentrações da creatinina sérica (até 2 mg/dL); no entanto, não foram realizados estudos formais de interação.

### Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

Nenhum dado disponível até o momento.

# Monitorização:

Sinais e sintomas de disfunção cardíaca; monitorizar os sinais vitais durante a infusão; fração de ejeção ventricular esquerda (antes do início da terapia e periodicamente).

#### 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).

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.

# TRETINOÍNA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, miscelânea; derivado do ácido retinoico. Sinônimos: ácido transretinoico; ATRA.

Apresentação Comercial: Vesanoide 10 mg cápsula.

Indicação: indução da remissão em pacientes com leucemia promielocítica

aguda, classificação M3 do grupo French American British FAB (incluindo a variante M3). Medicamento de alto risco: o Institute for Safe Medication Practices (ISMP) inclui este medicamento na lista daqueles que apresentam maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente.

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:

Administrar com as refeições. Não macerar as cápsulas.

Estabilidade: TA sob proteção contra a luz.

# Reacões Adversas:

#### > 10%

Auditivas: otalgia e/ou congestão auditiva;

Cardiovasculares: edema periférico, desconforto torácico, edema, arritmias, rubores, hipotensão arterial, hipertensão arterial;

Dermatológicas: ressecamento da pele e/ou das membranas mucosas, prurido, rash cutâneo, alopecia;

Endócrinas e metabólicas: hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia;

Gastrointestinais: aumento de provas de função hepática, náusea e/ou vômito, hemorragia GI, dor abdominal, mucosite, diarreia, ganho de peso, anorexia, constipação, perda de peso, dispepsia, distensão abdominal, xerostomia;

Hematológicas: hemorragia, leucocitose, CIVD;

Locais: reações no local da injeção, flebite;

Neuromusculares e esqueléticas: ostealgia, parestesia, mialgia;

Oculares: distúrbios visuais:

Renais: insuficiência renal:

Respiratórias: distúrbios de vias aéreas superiores, dispneia, insuficiência respiratória, derrame pleural, estertores, pneumonia, sibilos expiratórios, ressecamento do nariz:

SNC: cefaleia, febre, mal-estar, dor, tontura, ansiedade, insônia, depressão, confusão mental:

Miscelânea: tremores, infecções, síndrome do ácido retinoico na leucemia promielocítica aguda, aumento da diaforese.

### 1 a 10%

Auditivas: perda da audição;

Cardiovasculares: hemorragia cerebral, insuficiência cardíaca, palidez, AVC, cardiomegalia, hipertensão pulmonar, infarto do miocárdio, miocardiopatia secundária, miocardite, parada cardíaca, pericardite, sopro cardíaco, isquemia;

Dermatológicas: celulite, fotossensibilidade;

Endócrinas e metabólicas: acidose;

Gastrointestinais: hepatoesplenomegalia, hepatite, úlcera;

Geniturinárias: disúria, aumento da frequência miccional, aumento da próstata, insuficiência renal aguda, necrose tubular renal;

Hepáticas: ascite, hepatite;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza em membros inferiores, inflamação óssea, marcha anormal, tremores, asterixe, disartria, dor no flanco, hemiplegia, hiporreflexia, paralisia facial;

Oculares: alteração da acuidade visual, déficit do campo visual, ressecamento dos olhos:

Renais: insuficiência renal aguda, necrose tubular renal;

Respiratórias: distúrbios de vias aéreas inferiores, infiltração pulmonar, asma brônquica, edema pulmonar ou laríngeo;

SNC: agitação, hemorragia cerebral, hipertensão intracraniana, alucinações, afasia, agnosia, ausência de reflexos superficiais, coma, crises convulsivas, demência, depressão do SNC, disartria, distúrbios medulares, edema cerebelar, encefalopatia, esquecimento, fala lenta, hipotaxia, hipotermia, perda de consciência, sonolência:

Miscelânea: edema facial.

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

Basofilia, catarata, conjuntivite, eritema nodoso, hipercalcemia, hiperuricemia, infarto renal, pancreatite, perda irreversível da audição, pseudomotor cerebral, síndrome de Sweet, síndrome do cólon irritável, trombose arterial, trombose venosa, vasculite.

#### Interação Medicamentosa:

O cetoconazol aumenta a biodisponibilidade plasmática média da tretinoína. O uso concomitante com agentes antifibrinolíticos (p. ex., ácido aminocapróico, aprotinina, ácido tranexâmico) pode aumentar o risco de trombose. O uso concomitante com tetraciclinas pode aumentar o risco de pseudotumor cerebral. Inibidores da CYP2C8 podem aumentar os níveis e efeitos da tretinoína; são exemplos desses inibidores: atazanavir, genfibrozila e ritonavir.

Os retinoides são mais absorvidos quando em concomitância à ingestão de alimentos. Evitar consumo de etanol devido ao aumento da depressão do SNC. Não consumir erva-de-são-joão devido ao decréscimo dos níveis da tretinoína e devido ao risco de fotossensibilização. Evitar consumo de angélica chinesa devido ao risco de fotossensibilização. Evitar suplementação de vitamina A devido à hipervitaminose.

#### Monitorização:

Monitorizar o perfil hematológico e o perfil da coagulação do paciente, resultados de provas de função hepática e os níveis de triglicerídeos e colesterol frequentemente.

#### Conduta Nutricional:

Mucosite, estomatite 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.

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.

# TRIÓXIDO DE ARSÊNIO

Categoria Terapêutica: antineoplásico, miscelânea.

Sinônimos: As2O3.

Apresentação Comercial: Treisenox 10 mg/10 mL ampola.

Indicação: indução da remissão e da consolidação em pacientes com leucemia promielocítica aguda (LPA) recidivante ou refratária, a qual é especificamente caracterizada pela translocação t (15:17) ou pela expressão do gene PML/RAR-

Fator de Risco na Gravidez: D.

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 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV e dexametasona 12 mg, IV. No D2 e D3: ondansentrona 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: em 100 - 250 mL de SG 5% ou SF.

Tempo de infusão: ao longo de 1 - 2 horas. Caso ocorra reação vasomotora aguda, infundir ao longo de, no máximo, 4 horas. Não requer administração por cateter venoso central.

Estabilidade: após diluição é de 24 horas, TA ou 48 horas, 2 - 8°C.

Potencial vesicante/irritante: pode ser irritante.

Reações Adversas:

> 10%

Cardiovasculares: taquicardia, edema, intervalo QT > 500 ms, dor torácica, hipotensão arterial;

Dermatológicas: dermatite, prurido, equimoses, ressecamento da pele;

Endócrinas e metabólicas: hipocalemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipercalemia;

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

Geniturinárias: hemorragia vaginal;

Hematológicas: leucocitose, síndrome da diferenciação da APL, anemia, trombocitopenia, neutropenia febril;

Hepáticas: aumento de ALT, aumento de AST;

Locais: local da injeção: dor, eritema;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia, rigidez, artralgia, parestesia, mialgia, ostealgia, dorsalgia e/ou lombalgia, cervivalgia, dor nos membros, tremor;

Respiratórias: tosse, dispneia, epistaxe, hipóxia, derrame pleural, sinusite, gotejamento retronasal, infecção do trato respiratório superior, sibilos;

SNC: fadiga, febre, cefaleia, insônia, ansiedade, tontura, depressão, dor; Miscelânea: herpes simples.

# 1 a 10%

Auditivas: otalgia, zumbido;

Cardiovasculares: hipotensão arterial, palidez, palpitação, rubores, edema facial, ECG anormal (sem prolongamento do QT);

Dermatológicas: eritema, hiperpigmentação, lesões cutâneas, petéquias, urticária, esfoliação local:

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia, hipoglicemia, acidose;

Gastrointestinais: dispepsia, fezes líquidas, distensão abdominal, diarreia hemorrágica, hemorragia GI, incontinência fecal, perda de peso, sensibilidade abdominal, vesículas orais, xerostomia, candidíase oral:

Geniturinárias: sangramento intermenstrual, incontinência;

Hematológicas: neutropenia, CIVD, hemorragia, linfadenopatia;

Locais: edema no local da injeção;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

Oculares: irritação ocular, turvamento da visão, ressecamento dos olhos, edema nas pálpebras, olho dolorido;

Renais: comprometimento renal, insuficiência renal, oligúria;

Respiratórias: crepitações, estertores, redução dos sons da respiração, hemoptise, roncos, taquipneia, nasofaringite;

SNC: convulsão, sonolência, agitação, coma, confusão mental;

Miscelânea: aumento da diaforese, herpes zoster, infecção bacteriana, sudorese noturna, hipersensibilidade, sepse.

#### Relatos após comercialização:

Bloqueio AV, disrritmia atrial, torsade de pointes.

#### Interação Medicamentosa:

Não há interações significativas conhecidas envolvendo redução do efeito.

O uso concomitante de trióxido de arsênio com outras drogas que possam prolongar o intervalo QTc aumenta o risco de arritmias potencialmente fatais: agentes antiarrítmicos do tipo la e III, quinolonas como ciprofloxacina e moxifloxacina, cisapride, dolasetrona, tioridazina, entre outros.

Evitar uso de produtos homeopáticos devido à presença de arsênio em alguns deles.

Evitar fitoterápicos hipoglicemiantes, como aipo, alfafa, alho, alteia, bardana, damiana, feno-grego, garcinia, gengibre, gymnema, melão-de-são-caetano, mirtilo e urtiga (podem aumentar o efeito hipoglicemiante do trióxido de arsênico).

#### Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas; utilizar com cuidado devido à eliminação renal.

# Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas.

#### Monitorização:

ECG de 12 derivações de referência e, depois, semanalmente; eletrólitos séricos de referência e, depois, 2 vezes por semana; perfis hematológico e de coagulação pelo menos 2 vezes por semana durante a indução e pelo menos 1 vez por semana durante a consolidação; em pacientes instáveis, pode ser necessária monitorização mais frequente.

#### Conduta Nutricional:

Mucosite, estomatite 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 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.

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

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.

# **VALRUBICINA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, antraciclina.

Sinônimos: N-trifluoracetiladriamicina-14-valerato. AD3L.

Apresentação Comercial: Valstar 200 mg/5 mL frasco.

Indicação: terapia intravesical do carcinoma in situ da bexiga urinária refratário ao BCG.

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: Iorazepam 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:

Antes da preparação, deixar o frasco em TA. Não aquecer.

Diluição: diluir 800 mg (20 mL) com 55 mL de SF totalizando 75 mL.

Administração/Tempo de infusão: lavagem intravesical com a solução de 75 mL devendo ser instilada lentamente via fluxo gravitacional por um período de vários minutos. A bexiga deve ser drenada antes da instilação. O paciente deve tentar reter a droga por 2 horas antes da micção.

Devido ao uso do diluente Cremophor® EL, a valrubicina não deve ser administrada com um equipo de PVC.

Estabilidade: armazenar os frascos sob refrigeração (2 a 8°C). Após diluição em SF é de 12 horas TA. Um precipitado ceroso pode ser formado em temperaturas < 4°C; nesse caso, aquecer o frasco na mão até que a solução volte à limpidez. Caso a partícula persista, a droga não deve ser administrada.

Pacientes devem ser instruídos a manter hidratação adequada seguida do tratamento.

Potencial vesicante/irritante: não consta.

#### Reações Adversas:

#### > 10%

Geniturinárias: aumento da frequência miccional, urgência miccional, disúria, espasmo vesical, hematúria, dor vesical, incontinência urinária, cistite, ITU.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: dor torácica, vasodilatação, edema periférico;

Dermatológicas: rash cutâneo;

Endócrinas e metabólicas: hiperglicemia;

Gastrointestinais: dor abdominal, náusea, diarreia, vômito, flatulência;

Geniturinárias: noctúria, sensação de queimação, retenção urinária, dor uretral, dor pélvica, hematúria (microscópica);

Hematológicas: anemia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, dorsalgia e/ou lombalgia, mialgia.

Respiratórias: pneumonia;

SNC: cefaleia, mal-estar, tontura, febre.

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

Distúrbios do paladar, irritação cutânea, prurido, redução do fluxo urinário, tenesmo, uretrite.

#### Interações Medicamentosas:

Como a exposição sistêmica à valrubicina é mínima por conta da administração intravesical, o potencial para interação é reduzido. Nenhum estudo de interação medicamentosa foi conduzido. A valrubicina não deve ser misturada com outras drogas devido à ausência de estudos de compatibilidade.

# Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

Nenhum ajuste específico é recomendado.

Aiuste da Dose em Insuficiência Hepática:

Nenhum ajuste específico é recomendado.

#### Monitorização:

Cistoscopia, biópsia e citologia da urina a cada 3 meses para avaliação de recorrência ou progressão da doença. Contagem sanguínea completa deve ser realizada semanalmente durante 3 semanas.

#### 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).

Flatulência: evitar o consumo de alimentos fermentativos como: feijão, lentilha, grão de bico e ervilha, couve-flor, couve-de-bruxelas, brócolis, repolho, batatadoce, ovo cozido, açúcar e doces concentrados em excesso, bebidas gaseificadas e leite (derivados) em excesso.

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.

# **VANDETANIBE**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor da tirosina quinase.

Apresentação Comercial: Caprelsa 100 e 300 mg/comprimido.

Indicações: câncer medular de tireoide.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

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.

# Preparo/Administração:

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

Administrar com ou sem alimentos. Se uma dose for esquecida, não administrar se o horário da próxima dose for inferior a 12 horas. Caso o paciente não conseguir deglutir, faça uma dispersão com aproximadamente 56,7 mL de água sem gás, agite durante 10 minutos (não dissolver completamente), administrar imediatamente. Para garantir que a dose seja administrada totalmente, lave o vidro com mais 113,4 mL de água sem gás e administre o conteúdo. Pode ser administrado através de sonda nasogástrica ou por gastrostomia.

#### Reacões Adversas:

# > 10%

Cardiovasculares: hipertensão;

Sistema Nervoso Central: dor de cabeça, fatiga, astenia, insônia, dispneia;

Dermatológicas: acne, prurido, pele seca;

Endócrinas e metabólicas: diminuição dos níveis de cálcio, diminuição dos níveis de glucose, hipocalemia;

Gastrointestinais: náusea, diarreia, perda do apetite, dor abdominal, colite, vômito; Respiratórias: nasofaringite, tosse;

Miscelâneas: foto sensibilidade.

#### 1 a 10%

Hepáticas: aumento do nível de ALT/SGPT;

Neurológicas: acidente vascular cerebral isquêmico;

Gastrointestinais: perda do apetite (grau 3 - 4), rash (grau 3 - 4), náusea (grau 3 - 4), dor abdominal (grau 3 - 4), vômito (grau 3 - 4);

Cardiovasculares: hipertensão (grau 3 - 4);

Sistema Nervoso Central: depressão, fatiga (grau 3 - 4), dor de cabeça (grau 3 - 4), astenia (grau 3 - 4);

Dermatológicas: prurido (grau 3 - 4), acne (grau 3 - 4);

Endócrinas e metabólicas: proteinúria, hipocalemia (grau 3 - 4);

Miscelâneas: foto sensibilidade (grau 3 - 4).

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

Cardiovasculares: insuficiência cardíaca:

Dermatológicas: síndrome de Stevens-Johnson;

Gastrointestinais: pancreatite;

Hemorrágicas: hematológicas;

Imunológicas: sepse;

Neurológicas: síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível;

Respiratórias: pneumonia por aspiração, doença intersticial pulmonar, parada respiratória, insuficiência respiratória.

#### Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante com agentes que prolongam o intervalo da quimioterapia.

Indutores da CYP3A4 podem alterar as concentrações plasmáticas do vandetanibe; evitar o uso concomitante a fortes indutores.

### Ajuste de Dose na Insuficiência Hepática:

Não foram feitos estudos de segurança e eficácia, portanto utilizar com cautela.

# Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Reduzir a dose para 200 mg uma vez ao dia em pacientes com moderada insuficiência (depuração de creatina ≥ 30 a < 50 mL/min) e severa insuficiência (depuração de creatina < 30 mL/min).

#### Monitorização:

Hemograma completo, cálcio, magnésio, potássio (mantido a 4 mEq/L ou mais elevada dentro do intervalo normal), níveis de TSH, pressão arterial, eletrocardiograma, sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.

#### **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).

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.

# **VEMURAFENIBE**

Categoria Terapêutica: agente antineoplásico, inibidor da quinase.

Apresentação Comercial: Zelboraf 240 mg/ comprimido revestido.

Indicações: tratamento de melanoma metastático ou inoperável, com mutação BRAFV600F

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

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.

### Preparo/Administração:

Os comprimidos devem ser administrados inteiros, com ou sem refeição, com um copo de água. Não deve ser mastigado ou esmagado. A primeira dose diária deve ser administrada pela manhã e a segunda ao anoitecer, aproximadamente 12 horas mais tarde.

Nota: no caso de esquecimento da dose, esta deverá ser administrada em até 4 horas antes da próxima dose. Duas doses não devem ser administradas no mesmo horário.

#### Reacões Adversas:

#### > 10%

Cardiovasculares: edema periférico;

Dermatológicas: rash, prurido, alopecia, hiperqueratose, fotosensibilidade, pele seca, eritema, papiloma de pele, carcinoma de células escamosas;

Neuromusculares e esqueléticas: dor nas extremidades, mialgia, artralgia;

SNC: fatiga, pirexia, astenia, disgeusia, dor de cabeça;

Gastrointestinais: náusea, vômito, diarreia, constipação, diminuição do apetite.

Dermatológicas: rash maculo-papular, rash papular, ceratose actínica, queimadura de sol, queratose seborréica;

Neuromusculares e esqueléticas: dor nas costas, dor musculoesquelética;

Hematológicas: aumento de gama-glutamil transferase;

Respiratórias: tosse;

Miscelânea: síndrome Stevens-Johnson, síndrome pé-mão.

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

Necrolíse epidérmica tóxica, reação de hipersensibilidade imunológica.

# Interações Medicamentosas:

Nota: o vemurafenibe é um inibidor moderado da CYP1A2, inibidor fraco da CYP2D6 e um indutor da CYP3A4. Não é recomendado o uso concomitante com fármacos de janela terapêutica estreita metabolizada pelas CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4. Se não puder ser evitado, considerar a redução da dose concomitante de CYP1A2 e CYP2D6.

Coadministração de vemurafenibe aumentou a AUC da cafeína (CYP1A2) 2,6 vezes e aumentou a AUC do dextrometorfano (CYP2D6) em 47%, enquanto diminuiu o AUC do midazolam (CYP3A4) em 39%. A administração concomitante com varfarina resultou em aumento de 18% na AUC.

Drogas que inibem ou induzem CYP3A4: administração concomitante pode alterar as concentrações do vemurafenibe; fortes inibidores: cetoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazol, indutores: fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital.

#### Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:

Nenhum ajuste se faz necessário na insuficiência renal.

# Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:

Nenhum ajuste se faz necessário na insuficiência hepática.

#### Ajuste da Dose na Toxicidade:

Grau 2 (intolerável) ou toxicidades de grau 3: pela primeira vez, interromper até grau de 0 a 1, retomar a dosagem de 720 mg 2 vezes ao dia; para a segunda aparição, interromper até que grau de 0 a 1, retomar a dosagem de 480 mg 2 vezes ao dia; para a terceira aparição, interromper tratamento permanentemente; Nota: doses inferiores a 480 mg 2 vezes ao dia não são recomendadas.

Toxicidade grau 4: pela primeira vez, interromper permanentemente ou até grau de 0 a 1; retornar a dose de 480 mg 2 vezes ao dia; para segunda aparição, interromper tratamento.

# Monitorização:

Controle periódico de eletrólitos, potássio, magnésio, cálcio (a cada ajuste de dose), enzimas hepáticas (transaminases e fosfotase alcalina) e da bilirrubina, eletrocardiograma, sintomas de uveíte,

#### 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.

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.

# VIMBLASTINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, alcaloide da vinca.

Sinônimos: sulfato de vimblastina, VLB.

Apresentação Comercial: Velban 10 mg/frasco injetável.

Indicação: doenças de Hodgkin; linfoma linfocítico; carcinoma de testículo; sarcoma de Kaposi.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

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: com 10 mL de SF bacteriostático, água bacteriostática, água estéril para injeção, SF ou SG 5% numa concentração de 1 mg/mL.

Diluição: com 50 - 1000 mL de SF ou SG 5%.

Tempo de Infusão: a administração intratecal é fatal. Somente para uso IV. Como um push lento de 2 - 3 minutos ou infusão em bôlus por 5 - 15 minutos. Ocasionalmente é administrada em 24 horas de infusão contínua.

"A administração intratecal é fatal. Somente para uso intravenoso".

Estabilidade: antes de aberto, manter em geladeira (2 - 8°C), protegido da luz. Após a reconstituição com SF para injeção, usar de imediato. Após reconstituição em água ou soro bacteriostáticos é de 21 dias TA ou 2 - 8°C.

Potencial vesicante/irritante: vesicante.

Reação Adversas:

#### >10%

Dermatológicas: alopecia;

Endócrinas e metabólicas: síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético:

Gastrointestinais: anorexia, diarreia (menos comum), estomatite, sabor metálico; Hematológicas: pode causar supressão grave da medula óssea, que é a toxicidade limitadora da dose da vimblastina (ao contrário da vincristina); pode ocorrer granulocitopenia e trombocitopenia graves após a administração da vimblastina; Mielossupressão (principalmente leucopenia; pode ser limitadora da dose): início: 4 - 7 dias, nadir: 5 - 10 dias e recuperação: 4 - 21 dias.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: fenômeno de Raynaud, hipertensão arterial;

Dermatológicas: dermatite, fotossensibilidade, rash cutâneo;

Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia;

Gastrointestinais: constipação, dor abdominal, estomatite, íleo paralítico, náusea (leve), vômito (leve);

Geniturinárias: retenção urinária;

Neuromusculares e esqueléticas: dor mandibular, mialgia, parestesia;

Respiratórias: broncoespasmo;

SNC: cefaleia, crises convulsivas, depressão, mal-estar.

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

Colite hemorrágica, neurotoxicidade (rara; os sintomas podem incluir cefaleia, convulsões, fraqueza, hipotensão ortostática, neuropatia periférica, perda de reflexos tendinosos profundos, retenção urinária, sintomas GI e taquicardia), sangramento retal.

#### Interações Medicamentosas:

Inibidores da CYP3A4 podem aumentar os níveis e efeitos da vimblastina; são exemplos desses inibidores: antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinibe, inibidores da protease, isoniazida, nefazodona, nicardipino, propofol, quinidina, telitromicina e verapamil.

O uso prévio ou simultâneo de mitomicina C pode causar dificuldade respiratória aguda e broncoespasmo grave em minutos ou várias horas após a injeção de alcaloides da vinca; esses sintomas podem ocorrer até 2 semanas após a administração da mitomicina. A mitomicina-C, combinada com a administração de vimblastina, pode causar falta de ar aguda e broncoespasmo grave. O início pode ocorrer em minutos ou algumas horas após a injeção de vimblastina.

Indutores da CYP3A4 podem reduzir os níveis e efeitos da vimblastina; são exemplos desses indutores: aminoglutetimida, carbamazepina, fenitoína (pode reduzir as concentrações séricas da vimblastina), fenobarbital, nafcilina, nevirapina e rifamicinas.

A erva-de-são-joão pode reduzir os níveis da vimblastina. Evitar cimicífuga e angélica chinesa em pacientes com tumores dependentes de estrogênio.

# Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

Conforme a bula aprovada pela FDA, não é necessário nenhum ajuste em pacientes com comprometimento renal.

# Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

A bula aprovada pela FDA recomenda a administração de 50% da dose usual quando bilirrubinas séricas > 3 mg/mL. Alguns clínicos adotam a administração de 50% da dose usual quando bilirrubinas séricas variarem entre 1,5 - 3 mg/dL ou AST 60 - 180 unidades; a administração de 25% da dose guando bilirrubinas séricas variarem entre 3 - 5 mg/dL; e descontinuar o uso caso bilirrubinas séricas estiverem acima de 5,0 mg/dL ou AST acima de 180 unidades. Outro protocolo adotado é a descontinuidade do uso quando bilirrubinas séricas > 3,1 mg/dL ou AST/ALT > 3 vezes o limite superior normal (Floyd, 2006).

# Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial e contagem plaquetária, ácido úrico sérico, provas da função hepática.

#### Conduta Nutricional:

Mucosite, estomatite 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 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.

# **VINCRISTINA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, alcaloide da vinca.

Sinônimos: sulfato de vincristina, faulvincri, leurocristina (LCR ou VCR).

Apresentação Comercial: Oncovin 1 mg/frasco injetável.

Indicação: leucemia aguda, doenças de Hodgkin, linfoma maligno não-Hodgkin, rabdomiosarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, carcinoma, melanoma, câncer de mama.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

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: para adultos: com 10 mL de diluente fornecido (água bacteriostática com conservante álcool benzílico) (0,1 mg/mL). Para recém-nascidos: com 10 mL de SF ou água estéril para injeção (0,1 mg/mL) pois o álcool benzilíco do diluente fornecido está associado a reações graves de neurotoxicidade em recém-nascidos.

Diluição: em 20 - 50 mL de SF ou SG 5% (a OMS não recomenda a dispensação em seringas e sim em uma pequena bolsa).

Tempo de infusão: a administração intratecal é fatal. Somente para uso IV. Geralmente administrada sob a forma de infusão curta (10 - 15 minutos; via de escolha) ou bôlus lento (1 - 2 minutos), são utilizadas as infusões contínuas de 24 horas.

Estabilidade: após reconstituição para adultos é de 14 dias 2 - 8°C, protegido da luz. Após reconstituição para crianças, o produto deve ser utilizado imediatamente. Após diluição é estável por 7 dias 2 - 8°C ou 2 dias TA.

Em bombas ambulatoriais, a solução é estável por 7 - 10 dias em temperatura ambiente.

Potencial vesicante/irritante: vesicante.

#### Reacões Adversas:

#### > 10%

Dermatológicas: alopecia.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: hipertensão arterial, hipotensão arterial, hipotensão ou hipertensão ortostática;

Dermatológicas: rash cutâneo;

Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia;

Gastrointestinais: anorexia, cólicas abdominais, constipação (e, possivelmente, íleo paralítico secundário à toxicidade neurológica), diarreia, flatulência, náusea (leve), perda de peso, sabor metálico, ulceração oral, vômito;

Geniturinárias: atonia vesical (relacionada à neurotoxicidade), disúria, poliúria, retenção urinária:

Hematológicas: leucopenia (leve), mielossupressão (início: 7 dias; nadir: 10 dias; recuperação: 21 dias), trombocitopenia;

Locais: flebite, irritação e necrose tissular se ocorrer infiltração.

Neuromusculares e esqueléticas: anestesia, cãimbras, dor em membros inferiores, dor mandibular, fraqueza, mialgia;

Neuropatia periférica: é frequentemente a toxicidade limitadora da administração da vincristina. Ocorre mais comumente em pacientes acima de 40 anos de idade; geralmente, ocorre após a média de 3 doses semanais, mas pode ocorrer depois de apenas 1 dose. Manifesta-se como perda de reflexos tendinosos profundos em extremidades inferiores, anestesia, formigamento, dor, parestesia dos dedos das mãos e dos pés (distribuição em luva e meia), pé caído ou punho caído;

Oculares: atrofia do nervo óptico, fotofobia;

SNC: cefaleia, confusão mental, crises convulsivas, depressão do SNC, dificuldades motoras, febre, insônia, paralisia dos nervos cranianos.

Importante: a administração intratecal da vincristina causou mortes de modo uniforme; a administração nunca deve ser realizada por essa via. Os efeitos neurológicos da vincristina podem ser aditivos com os de outros agentes neurotóxicos e de irradiação da medula espinhal.

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

Estomatite, síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético (rara) Interação Medicamentosa:

Evitar uso concomitante de vincristina com natalizumabe e vacinas (BCG e vírus vivos). A vincristina pode aumentar os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, leflunomida, mitomicina, natalizumabe e vacinas de vírus vivos. Os níveis e efeitos da vincristina podem ser aumentados por antibióticos macrolídeos, dasatinibe, itraconazol, lopinavir, inibidores fortes e moderados da CYP3A4, inibidores da glicoproteína P, inibidores da MAO, nifedipino, posaconazol, ritonavir, trastuzumabe e voriconazol. A vincristina pode reduzir os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, glicosídeos cardíacos e vacinas BCG, vírus inativados e vivos. Os níveis e efeitos da vincristina podem ser reduzidos por deferasirox, equinácea, indutores fortes da CYP3A4 e indutores da glicoproteína P. Não fazer uso de erva-de-são-joão e de fitoterápicos indutores da CYP3A4 devido à redução dos níveis da vincristina.

# Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:

Nenhum ajuste da dose é necessário para pacientes com insuficiência renal.

# Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:

A bula aprovada pela FDA recomenda a administração de 50% da dose usual quando bilirrubinas séricas >3 mg/dL.

Alguns clínicos adotam a administração de 50% da dose usual quando bilirrubinas séricas variarem entre 1,5 - 3 mg/dL ou AST 60 - 180 unidades; a administração de 25% da dose quando bilirrubinas séricas variarem entre 3 - 5 mg/dL; e descontinuar o uso caso as bilirrubinas séricas estiverem acima de 5,0 mg/dL ou AST acima de 180 unidades.

Outro protocolo adotado é a administração da 50% da dose quando bilirrubinas séricas estiverem na concentração de 1,5 - 3 mg/dL ou AST/ALT de 2 a 3 vezes o limite superior normal ou fosfatase alcalina elevada (Floyd, 2006).

#### Monitorização:

Eletrólitos séricos (sódio), provas da função hepática, exame neurológico, hemograma, ácido úrico sérico.

#### **Conduta Nutricional:**

Mucosite, estomatite 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 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.

# **VINDESINA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, alcaloide da vinca, inibidor mitótico. Sinônimos: DAVA, DVA, VDS, sulfato de vindesina, desacetilvimblastina amida.

Apresentação Comercial: Eldisine 5 mg/frasco injetável.

Indicação: leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crônica; câncer de mama, cabeça e pescoço, pulmão, colorretal, ovário, renal; linfomas (Hodgkin e não-Hodgkin), linfosarcoma e melanoma.

Fator de Risco na Gravidez: D.

Lactação: presente no leite materno/contraindicada.

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: com diluente fornecido para a concentração de 1 mg/mL.

Diluição: em SG 5% ou SF. Não diluir em solução multieletrolítica (ringer lactato) pois a droga pode precipitar quando pH < 6.

Tempo de infusão: a administração intratecal é fatal. Somente para uso IV. Geralmente administrada sob a forma de IV push (2 - 3 minutos) ou infusão rápida (15 - 20 minutos). Infusões contínuas de 24 horas são ocasionalmente consideradas.

Estabilidade: frascos devem ser condicionados sob refrigeração (2 - 8°C). Após reconstituição é de 30 dias 2 - 8°C. Após diluição é estável por 24 horas TA sob condições normais de luminosidade.

Potencial vesicante/irritante: vesicante.

#### Reações Adversas:

# > 10%

Sistema Nervoso Central: pirexia, mal-estar;

Dermatológicas: alopecia;

Gastrointestinais: náusea e vômito moderados, constipação - relacionada à neurotoxicidade:

Hematológicas: leucopenia e trombocitopenia - podendo variar conforme a dose, trombocitose;

Nadir: 6 -12 dias;

Recuperação: 14 - 18 dias;

Neuromusculares e esqueléticas: parestesia, perda de reflexos tendinosos profundos - pode variar conforme a dose, mialgia.

#### 1 a 10%

Dermatológicas: rash cutâneo;

Gastrointestinais: perda de paladar;

Hematológicas: anemia;

Locais: flebite:

Neuromusculares e esqueléticas: paralisia facial.

Dor torácica aguda, mudanças no ECG, paralisia do íleo, dor mandibular, fotofobia. Interação Medicamentosas:

A vindesina tem sido reportada na resistência cruzada com a vincristina.

O uso prévio e/ou concomitante com a mitomicina pode levar a ocorrência de broncoespasmo agudo, minutos a horas depois da administração de vindesina.

A vindesina pode diminuir os níveis séricos de fenitoína, possivelmente por diminuir a absorção ou aumentar o metabolismo da fenitoína.

# Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:

Nenhuma recomendação.

# Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:

Redução de dose em 50 a 75% para o caso de disfunção hepática "severa" tem sido empregada, no entanto, ainda não foi publicado um direcionamento específico.

# Monitorização:

Hemograma completo com diferencial, hemoglobina/hematócrito, bilirrubina direta. Monitorizar parestesia, dor maxilar, constipação, diminuição dos reflexos tendinosos profundos, atonia da bexiga, paralisia do íleo; o grau de neuropatia determinará a necessidade de redução de dose ou suspensão do tratamento.

#### Conduta Nutricional:

Mucosite, estomatite 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 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.

# VINFLUNINA

Categoria Terapêutica: antineoplásico, alcaloide da vinca, inibidor mitótico.

Sinônimos: bitartarato de vinflunina

Apresentação Comercial: Javlor 25mg/mL frasco injetável.

Indicação: monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma avançado ou metastático de células de transição do trato urinário, após a falha prévia de um regime contendo platina. Não há indicação relevante para utilização de vinflunina em crianças.

Fator de Risco na Gravidez: C.

Lactação: presente no leite materno /contraindicada.

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: diluição do concentrado deve ser feita em 100 mL de SF ou SG 5%. Tempo de infusão: a administração pela via intratecal é fatal. Não administrar por bôlus intravenoso rápido. IV durante 20 minutos. Anterior à administração de vinflunina, lavar a veia com 250 mL de SF ou SG 5% numa taxa de fluxo livre. Após término da perfusão da droga, infundir mais 250 mL de SF ou SG 5% em uma taxa de fluxo de 300 mL/h. Podem ser usados para administração tanto como linhas periféricas quanto como cateter central.

Estabilidade: protegido da luz, no saco de perfusão de polietileno ou de cloreto de polivinilo até 6 dias em refrigeração (2°C - 8°C) ou até 24 horas, em TA. Quando exposto à luz, no conjunto de perfusão de polietileno ou de cloreto de polivinilo, TA por até 1 hora.

Potencial vesicante/irritante:pode ser irritante quando perfundido através de via periférica.

#### Reações Adversas:

#### > 10%

SNC: neuropatia sensorial periférica, astenia/fadiga, febre;

Dermatológicas: alopecia;

Gastrointestinais: obstipação/constipação grave (reversível e não cumulativa), dor abdominal, vômito, náusea, estomatite, diarreia;

Hematológicas: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia;

Infecções e infestações: infecção neutropênica;

Metabólicas: anorexia, diminuição de peso (sob investigação);

Locais: reação no local da injeção;

Neuromusculares e esqueléticas: mialgia.

#### 1 a 10%

SNC: insônia, síncope, cefaleia, tontura, nevralgia, disgeusia, neuropatia;

Otológicas: otalgia;

Cardiovasculares: taquicardia, hipertensão, trombose venosa, hipotensão;

Respiratórias: dispneia, tosse;

Gastrointestinais: ileus, disfagia, alterações bucais, dispepsia;

Hematológicas: neutropenia febril;

Hepáticas: aumento de transaminases (sob investigação);

Dermatológicas: reações cutâneas, prurido, hiperidrose;

Locais: arrepios, dor no peito, dor no local da injeção, edema;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, dor lombar, dor maxilar, fraqueza muscular, dor nas extremidades, dor óssea, dor musculoesquelética, dor no peito;

Metabólicas: desidratação, aumento de peso (sob investigação);

Imunológicas: hipersensibilidade:

Infecções e infestações: infecções viral, bacteriana e fúngica.

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

Sepse neutropênica, neuropatia motora periférica, vertigem, acufenos, isquemia do miocárdio, infarto do miocárdio, sindrome de insuficiência respiratória, dor faringo-laríngea, odinofagia, alterações gástricas, esofagite, alterações gengivais, pele seca, insuficiência renal, extravasamento.

#### Interações Medicamentosas:

A vinflunina pode ter incremento de 30% e de 50% nas exposições sanguíneas à vinflunina e ao seu metabólito 40 diacetilvinflunina (DVFL), respectivamente quando coadministrada com cetoconazol, inibidor potente do CYP3A, na posologia de 400 mg por via oral uma vez por dia durante 8 dias (estudo de fase I). Em razão disso, evitar o uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (tais como o ritonavir, o cetoconazol, o itraconazol e sumo de toranja) ou de indutores (tais como a rifampicina e hypericum perforatum - hipericão) com a vinflunina, sob o risco de aumento ou diminuição das concentrações de vinflunina e de DVFL. Deve ser evitado o uso concomitante de vinflunina com outros fármacos que prolongam o intervalo QT/QTc. A doxorrubicina lipossomal pode aumentar a exposição da vinflunina em 15 - 30%. A vinflunina pode diminuir a AUC da doxorrubicina lipossomal em 2 - 3 vezes (concentrações do metabólito doxorrubicinol sem comprometimento). A interação da vinflunina com paclitaxel e docetaxel (substratos CYP3) foi sugerida para estudo in vitro sob suspeita de possível inibição ligeira do metabolismo de vinflunina.

Evitar uso concomitante de opioides devido ao risco de aumento de obstipação. Evitar consumo de sumo de toranja.

#### Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

Nos estudos clínicos, doentes com CrCl (depuração da creatinina) > 60 mL/min foram incluídos e tratados com a dose recomendada. Nos doentes com comprometimento renal moderado (40 mL/min ≤ CrCl ≤ 60 mL/min), a dose recomendada é de 280 mg/m², administrada uma vez cada 3 semanas. Nos doentes com comprometimento renal grave (20 mL/min ≤ CrCl ≤ 40 mL/min), a dose recomendada é de 250 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas.

# Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

A farmacocinética da vinflunina não é modificada em doentes com três níveis de comprometimento da função hepática (ver a tabela ao lado); no entanto, baseando-se em modificações dos parâmetros biológicos hepáticos após a administração da vinflunina (gama-glutamil transferases (GGT), transaminases, bilirrubina), as recomendações de dose são as seguintes:

Nível e Posologia	Grai Child		Tempo de Protombina		Bilirrubina		Transaminases		Gama- glutamil Transferases
Nível 1 320 mg/m²	-	·	> 70% VN	e	> LSN e < 1,5xLSN	e/ou	> 1,5 LSN e < 2,5xLSN	e/ou	> LSN e < 5xLSN
Nível 2 250 mg/m²	A	ou	≥ 60%VN	e	> 1,5xLSN e ≥ 3xLSN	e	> LSN	e/ou	> 5xLSN
Nível 3 200 mg/m²	В	ou	≥ 50%VN	е	> 3xLSN	е	> LSN	е	> LSN

VN: Valor Normal

LSN: Limite Superior do Normal

A vinflunina não foi avaliada em doentes com Child-Pugh grau C, nem em doentes com tempo de protrombina < 50% NV ou com bilirrubina > 5×LSN (limite superior ao normal) ou com transaminases > 6×LSN ou com gama glutamil transferases (CGT) > 15×LSN.

#### Ajuste de Dose na Toxicidade

Em doentes com CAN < 1.000/mm³ ou plaquetas < 100.000/mm³ no dia da administração, o tratamento deve ser adiado até a recuperação (CAN ≥ 1.000/mm³ e plaguetas ≥ 100.000/mm³). Se a recuperação não ocorrer dentro de 2 semanas, o tratamento deverá ser interrompido definitivamente. Em caso de neutropenia de grau 4 (CAN < 500/mm³) durante mais de 7 dias de neutropenia febril, é recomendado o ajuste da dose (ver tabela abaixo). No dia da perfusão, no caso de toxicidade orgânica de grau ≥ 2, o tratamento deve ser adiado até à recuperação para graus 0,1 ou o inicial (linha de base).

(NCI CTC v 2.0)*	Primeiro Acontecimento	2° Acontecimento Consecutivo	3° Acontecimento Consecutivo	Primeiro Acontecimento	2° Acontecimento Consecutivo
Neutropenia Grau 4 (CAN < 500/mm³) < 7 dias					
Neutropenia Febril (CAN < 1000/mm³ e febre de ≥38,5° C)			Descontinuação		Descontinuação
Mucosite ou Obstipação Grau 2 > 5 dias ou > 3 qualquer duração	280 mg/m²	250 mg/m²	definitiva do tratamento	250 mg/m <sup>2</sup>	definitiva do tratamento
Qualquer outra toxicidade Grau > 3 (exceto vômitos e náuseas de Grau 3)					

<sup>\*</sup> Instituto Nacional do Câncer, Critérios Comuns de Toxicidade (NCI-CTC)

Toxicidade gastrointestinal: para o caso de obstipação, devem ser tomadas medidas dietéticas especiais tais como a hidratação oral (ver Conduta Nutricional) e devem ser administrados laxantes desde o dia 1° ao dia 5° ou 7° do ciclo do tratamento. Os doentes com risco elevado de obstipação (tratamento concomitante com opiáceos, carcinoma peritonial, massas abdominais, cirurgia abdominal importante prévia) devem ser medicados com polietilenoglicol desde o dia 1° ao dia 7°, administrado uma vez por dia de manhã antes do pequenoalmoço. No caso de obstipação de grau 2 durante mais de 5 dias e grau ≥ 3 de qualquer duração, a dose de vinflunina deve ser ajustada (ver tabela acima). No caso de qualquer toxicidade gastrointestinal de grau ≥ 3 (exceto vómitos ou náuseas) e de mucosite (grau 2 durante mais de 5 dias e grau ≥ 3 de qualquer duração), é necessário um ajuste de dose (ver tabela acima).

# Monitorização:

Hemograma completo com atenção ao valor da contagem absoluta de neutrófilos (CAN) antes de cada infusão.

### **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).

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 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.

Mucosite, estomatite 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; se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

# **VINORELBINA**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, alcaloide da vinca, inibidor mitótico. Sinônimos: tartarato de vinorelbina.

Apresentação Comercial: Navelbine 10 mg/mL e 50 mg/5 mL frasco injetável. Indicação: carcinoma de pulmão de não-pequenas células, carcinoma de mama.

Não constantes na bula ou sob investigação, tratamento do câncer de mama, carcinoma ovariano, doença de Hodgkin, 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: 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: Iorazepam 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: em SG 5% ou SF até a concentração final de 1,5 a 3 mg/mL para seringa ou 0,5 a 2 mg/mL para bolsa.

Tempo de infusão: a administração intratecal é fatal. Administrar sob a forma de injeção IV direta ou bôlus rápido, ao longo de 6 - 10 minutos (até 30 minutos). Infusões mais longas podem aumentar o risco de dor e flebite. Após a administração IV, devem ser administrados de 150 a 250 mL de SF ou SG 5% para reduzir a incidência de flebite e inflamação. Assegurar que serão utilizadas a agulha e a posição do cateter adequadas antes da administração.

Estabilidade: armazenar frascos intactos sob refrigeração (2 - 8°C). Não congelar. Proteger da luz. Os frascos intactos são estáveis por 72 horas, TA. Diluições em SG 5% ou SF são estáveis por 24 horas, TA.

Potencial vesicante/irritante: vesicante.

#### Reações Adversas:

## > 10%

Dermatológicas: alopecia;

Gastrointestinais: náusea, constipação, vômito, diarreia;

Hematológicas: leucopenia, granulocitopenia (nadir: 7 - 10 dias; recuperação:

14 - 21 dias; limitadora da dose), neutropenia, anemia;

Hepáticas: aumento de AST, aumento de bilirrubinas totais;

Locais: reação no local da injeção (inclui eritema e alteração da cor das veias), dor no local da injeção;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, neuropatia periférica;

Renais: aumento de creatinina:

SNC: fadiga.

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: dor torácica:

Gastrointestinais: íleo paralítico;

Hematológicas: trombocitopenia;

Locais: flebite:

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, dor mandibular, mialgia, perda de reflexos tendinosos profundos;

# Respiratórias: dispneia.

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

Alterações pulmonares intersticiais, anafilaxia, angioedema, bolhas cutâneas, cefaleia, cistite hemorrágica, disfagia, dor abdominal, dor no local do tumor, dorsalgia e/ou lombalgia, edema pulmonar, embolia pulmonar, esofagite, eventos tromboembólicos, fraqueza muscular, hipertensão ou hipotensão arterial, hiponatremia, íleo paralítico, infarto do miocárdio (raro), instabilidade da marcha, mucosite, necrose intestinal, obstrução intestinal, pancreatite, pele irradiada (dermatite, esofagite), perfuração intestinal, pneumonia, prurido, rash cutâneo local, reações alérgicas, rubores, síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético, taquicardia, trombose venosa profunda, urticária, urticária local, vasodilatação.

#### Interações Medicamentosas:

O uso prévio ou concomitante de mitomicina C pode causar dificuldade respiratória aguda e broncoespasmo grave em minutos ou várias horas após a injeção de alcaloides da vinca; esses sintomas podem ocorrer em até 2 semanas após a administração da mitomicina. Inibidores da CYP3A4 podem aumentar os níveis e efeitos da vinorelbina; são exemplos desses inibidores: antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinibe, inibidores da protease, isoniazida, nefazodona, nicardipino, propofol, quinidina, telitromicina e verapamil. O itraconazol pode aumentar os efeitos adversos e/ou toxicidade da vinorelbina. A incidência de granulocitopenia é significativamente maior na terapia combinada com a cisplatina em relação à monoterapia com vinorelbina.

Indutores da CYP3A4 podem reduzir os níveis e efeitos da vinorelbina; são exemplos desses indutores: aminoglutetimida, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, nafcilina, nevirapina e rifamicina.

Não fazer uso de erva-de-são-joão devido à redução dos níveis de vinorelbina.

# Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:

Nenhum ajuste da dose é necessário para pacientes com insuficiência renal.

# Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

A vinorelbina deve ser administrada com cautela em pacientes com insuficiência hepática. Para pacientes que apresentarem hiperbilirrubinemia durante o tratamento com a vinorelbina, a dose deve ser ajustada com base nas bilirrubinas totais. Neste caso, tem-se o seguinte ajuste:

Bilirrubinas séricas ≤ 2 mg/dL: administrar 100% da dose inicial.

Bilirrubinas séricas de 2,1 - 3 mg/dL: administrar 50% da dose inicial.

Bilirrubinas séricas > 3 mg/dL: administrar 25% da dose inicial.

#### Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial e contagem plaquetária, provas da função hepática; observar a ocorrência de reinício de sintomas pulmonares (ou piora dos níveis de referência); observar a ocorrência de neuropatia.

#### 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).

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.

# **VORINOSTATE**

Categoria Terapêutica: antineoplásico, inibidor da histona deacetilase.

Sinônimos: ácido suberoilanilida hidroxâmico.

Apresentação Comercial: Zolinza 100 mg/cápsula.

Indicação: tratamento de linfoma cutâneo de células-T (LCCT) progressivo, persistente ou recorrente.

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.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, 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 junto com o alimento. Não abrir, triturar ou mastigar as cápsulas. Estabilidade: armazenar em TA.

# Reações Adversas:

# > 10%

Cardiovasculares: edema periférico;

Dermatológicas: alopecia, prurido;

Endócrinas e metabólicas: hiperglicemia, desidratação;

Gastrointestinais: diarreia, náusea, alteração do paladar, xerostomia, perda de peso, anorexia, vômito, redução do apetite, constipação;

Hematológicas: trombocitopenia, anemia;

Neuromusculares e esqueléticas: espasmo muscular.

Renais: proteinúria, aumento de creatinina;

Respiratórias: dispneia, tosse, infecção de vias aéreas superiores;

SNC: fadiga, calafrios, tontura, cefaleia, febre.

1 a 10%

Cardiovasculares: prolongamento do intervalo QTc;

Dermatológicas: carcinoma de células escamosas;

Respiratórias: embolia pulmonar.

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

Aumento de creatina fosfocinase, aumento de transaminases, AVC (isquêmico), bacteremia estreptocócica, colecistite, dermatite esfoliativa, dor torácica, edema angioneurótico, fraqueza, hemoptise, hemorragia GI, hemorragia tumoral, hipertensão, hipocalcemia, hipocalemia, hipofosfatemia, hiponatremia, infarto do miocárdio, infecção, infecção enterocócica, insuficiência renal, lesão da medula espinhal, letargia, leucopenia, linfoma de células-T, neutropenia, obstrução da junção ureteropélvica, obstrução uretérica, pneumonia, retenção urinária, sepse, síncope, trombose venosa profunda, turvamento da visão, vasculite.

#### Interações Medicamentosas:

O vorinostate pode aumentar os níveis e efeitos de agentes indutores de prolongamento do intervalo QTc, tetrabenazina, tioridazina, antagonistas da vitamina K e ziprasidona. Os níveis e efeitos do vorinostate podem ser aumentados por alfuzosina, ciprofloxacino, gadobutrol, nilotinibe e ácido valpróico.

Não há interações significativas conhecidas envolvendo redução no efeito.

# Aiuste da Dose em Insuficiência Renal:

Não estudado; com base na eliminação renal mínima, o ajuste pode não ser necessário.

# Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:

Não estudado; ter cuidado com base no metabolismo hepático predominante.

# Monitorização:

Eletrocardiograma basal e periódico com 12 derivações; mensuração basal (depois, em semanas alternadas) dos níveis séricos de eletrólitos (incluindo cálcio, magnésio e potássio); hemograma completo com diferencial e plaquetas; creatinina sérica e glicemia por 2 meses, depois mensalmente.

#### **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 f4 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.

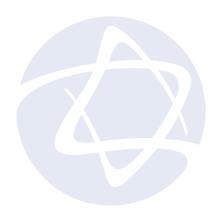
Náuseas e vômitos: evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

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

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.

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.





# **ÍNDICE REMISSIVO**

