

# Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia



**ALBERT EINSTEIN**  
HOSPITAL ISRAELITA  
ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

**GUIA DE PROTOCOLOS  
E MEDICAMENTOS**  
para Tratamento em  
**Oncologia e Hematologia**

1º Edição • São Paulo • 2013



**ALBERT EINSTEIN**  
**HOSPITAL ISRAELITA**  

---

**ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA**

Neto, MC

Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia 2013. Miguel Cendoroglo Neto, Nelson Hamerschlak, Andreza Alice Feitosa Ribeiro, Rafael Aliosha Kaliks Guendelmann, Valéria Armentano dos Santos (editores).

São Paulo, Hospital Albert Einstein, 2013

516p

Protocolos

1- Doença. 2- Tratamento. 3- Medicamento. 4- Terapêutica

Medicamentos

1- Medicamento. 2- Indicações. 3- Posologia. 4- Terapêutica

# GUIA DE PROTOCOLOS E MEDICAMENTOS

## para Tratamento em Oncologia e Hematologia

---

### EDITORES

Dr. Miguel Cendoroglo Neto  
Dr. Nelson Hamerschlak  
Dra. Andreza Alice Feitosa Ribeiro  
Dr. Rafael Aliosha Kaliks Guendelmann  
Farmacêutica Valéria Armentano dos Santos

### DIRETOR DA PRÁTICA MÉDICA

Oscar Fernando Pavão dos Santos

### Apoio

Comissão de Farmácia e Terapêutica

### Colaboradores

Dra. Ana Paula Garcia Cardoso  
Dr. Andrey Soares  
Dr. Auro del Giglio  
Dr. Fábio Pires de Souza Santos  
Dr. Fábio Rodrigues Kerbauy  
Dr. Fernando Nunes G. de Oliveira  
Dr. Guilherme Fleury Perini  
Dr. Jairo J. Nascimento Sobrinho  
Dr. José Mauro Kutner  
Dr. Nelson Hamerschlak  
Dr. Rafael Aliosha Kaliks Guendelmann  
Dr. Reijane Alves de Assis  
Dr. Ricardo Helman  
Dra. Cláudia Mac Donald Bley do Nascimento  
Dra. Daniela Pezzutti Domingues Armentano  
Dr. Felipe Santa Rosa Roitberg  
Dra. Juliana Folloni Fernandes  
Dra. Kelly C. Carvalho Santos  
Dra. Lucíola de Barros Pontes  
Dra. Cinthia L. Frizzera Borges Bognar  
Dra. Morgani Rodrigues  
Dra. Andreza Alice Feitosa Ribeiro  
Enfermeira Ana Fernanda Yamaki Centrone  
Enfermeira Lélia Gonçalves Rocha Martin  
Enfermeiro Leonardo Raul Morelli  
Enfermeira Marcela Marrach Coutinho  
Estagiária de Farmácia Laís Fernanda Alcarde  
Farmacêutica Cristina de Fátima Macedo dos Santos  
Farmacêutica Erika Naomi Nomura  
Farmacêutica Fumiko Takahashi Ito  
Farmacêutica Valéria Armentano dos Santos  
Farmacêutico Guilherme Munhoz Correia e Silva  
Nutricionista Ana Paula Noronha Barrére  
Nutricionista Marcia Tanaka



## ATENÇÃO

---

Este guia contém orientações básicas para consulta médica, apresentando, de forma rápida e objetiva, todos os protocolos e medicamentos para tratamento em Oncologia e Hematologia.

Apesar das informações terem sido extraídas de fontes fidedignas e revisadas por especialistas, os editores advertem que a adequação de tratamento e posologia deve ser individualizada para cada paciente, de acordo com seu histórico e quadro clínico.

A atualização das informações será feita a cada 3 meses e estará disponível na intranet: Portal Einstein > Diretoria Médica > Guias Oncológicos.



**ALBERT EINSTEIN**  
**HOSPITAL ISRAELITÁ**  
**ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA**

## PREFÁCIO .....

A missão de uma instituição de saúde, como o Hospital Israelita Albert Einstein, vai além de oferecer o melhor tratamento de saúde aos seus pacientes. Buscamos atualização constante de nossos serviços, desenvolvemos estudos e pesquisas relevantes para o perfil de saúde da população brasileira e atuamos de forma sustentável. Também reconhecemos a importância de compartilhar conhecimento e aprendizado, seja com nossos profissionais, com o corpo clínico do hospital ou com todos aqueles que abraçaram a área de saúde como profissão.

Este guia reafirma exatamente essa prática e coloca à disposição o que há de mais consolidado em protocolos e medicamentos para tratamentos em oncologia e hematologia. O nosso objetivo foi desenvolver um material de alta qualidade, prático e didático para ser consultado por quem atua e acompanha o tratamento do paciente com câncer.

E essa proposta foi muito bem cumprida por uma grande equipe de profissionais do HIAE, entre farmacêuticos, enfermeiros, médicos e nutricionistas - todos altamente capacitados no tema - que se engajaram para fazer desse guia mais um diferencial Einstein no tratamento do câncer.

**Cláudio Luiz Lottenberg**

Presidente da Sociedade Beneficente Israelita  
Brasileira Hospital Albert Einstein



## APRESENTAÇÃO .....

O Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia foi desenvolvido com o propósito de orientar e agilizar o acesso da equipe multiprofissional do Centro de Oncologia e Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein às informações sobre protocolos, medicamentos antineoplásicos e hormonioterapias mais utilizados no tratamento dos principais tipos de câncer em adultos.

Reflete a atuação consolidada e diferenciada do HIAE no atendimento aos casos oncológicos e hematológicos e foi referendado por uma grande equipe de profissionais - enfermeiros, farmacêuticos, médicos e nutricionistas - altamente capacitada e atuante nessa área. O Guia é prático, didático e fácil de consultar.

Está dividido em dois grandes capítulos. No primeiro são apresentados 576 protocolos para adultos, ordenados pelo local principal da doença. O segundo capítulo traz 139 medicamentos, dispostos em ordem alfabética de acordo com o nome do princípio ativo. E cada um desses itens é acompanhado de informações sobre categoria terapêutica do produto, indicações, fatores de risco, posologia, potencial emetogênico, preparo e administração, potencial vesicante, reações adversas, entre outros dados.

O conteúdo do guia foi trabalhado de forma a abranger toda a prática médica no atendimento a esses casos e, por isso, disponibiliza ainda indicações em hormonioterapia, condutas nutricionais e apresenta também o protocolo de Prevenção de Náuseas, Vômitos e Reações Anafiláticas.



Além da versão impressa, distribuída aos profissionais do Centro de Oncologia e Hematologia do HIAE e aos oncologistas do corpo clínico, este guia estará disponível em versão online no endereço: <http://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/guias-e-protocolos/>

Acreditamos que assim cumprimos nosso objetivo de colocar à disposição de todos os profissionais um instrumento atualizado e de busca rápida dos protocolos para tratamento de câncer em adultos. Essa é mais uma forma de compartilhar a *expertise* e alta qualidade do Hospital Israelita Albert Einstein.

**Dr. Miguel Cendoroglo Neto**

Superintendente do Hospital Israelita Albert Einstein

# ÍNDICE .....

<b>Protocolos</b> .....	17
<b>I. Câncer de Mama</b> .....	18
<b>II. Câncer do Trato Gastrointestinal</b> .....	33
1. Colorretal .....	33
2. Canal Anal .....	41
3. Pâncreas .....	42
4. Trato Biliar .....	45
5. Esôfago .....	47
6. Estômago .....	50
7. Hepatocarcinoma .....	54
<b>III. Câncer do Trato Respiratório</b> .....	55
1. Pulmão de Células Não Pequenas .....	55
2. Pulmão de Pequenas Células .....	63
3. Mesotelioma Maligno .....	65
<b>IV. Câncer de Cabeça e Pescoço</b> .....	67
1. Cabeça e Pescoço .....	67
2. Tireoide .....	72
3. Timoma .....	73
<b>V. Tumores do Sistema Nervoso Central</b> .....	74
<b>VI. Câncer do Trato Urinário</b> .....	78
1. Bexiga .....	78
2. Próstata .....	83
3. Células Renais .....	86
4. Testículo .....	87
<b>VII. Câncer Ginecológico</b> .....	89
1. Cervical .....	89
2. Endométrio .....	93
3. Ovário .....	96
3.1. Ovário - Células Germinativas .....	99
<b>VIII. Neoplasias Hematológicas</b> .....	100
1. Síndrome Mielodisplásica .....	100

2. Leucemia Mieloide Aguda (exceto promielocítica) .....	101
3. Leucemia Promielocítica Aguda.....	103
4. Leucemia Mieloide Crônica.....	105
5. Leucemia Linfocítica Aguda.....	106
6. Leucemia Linfocítica Crônica .....	115
7. Linfoma de Hodgkin.....	120
8. Linfoma Não-Hodgkin B Indolente .....	121
9. Linfoma de Grandes Células B.....	123
10. Linfoma de Células do Manto .....	125
11. Linfoma de Burkitt.....	128
12. Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central .....	130
13. Linfoma de Células T Periférico .....	131
14. Linfoma de Células T/NK.....	133
15. Leucemia - Linfoma de Células T do Adulto.....	133
16. Mieloma Múltiplo.....	134
17. Macroglobulinemia de Waldenström.....	137
18. Leucemia de Células Pilosas.....	138

## **IX. Outros Tumores**.....139

1. Câncer de Origem Indeterminada.....	139
2. Sarcoma de Partes Moles.....	141
3. Tumor de Células Gigantes.....	147
4. Carcinomas Neuroendócrinos	
Bem Diferenciados (Carcinoide).....	147
5. Melanoma Maligno.....	149

## **Medicamentos**.....155

Abiraterona.....	156
Aflibercept.....	158
Aldesleucina.....	160
Alentuzumabe .....	164
Alfainterferona 2a.....	166
Alfainterferona 2b .....	169
Alfapeginterferona 2a.....	173
Alfapeginterferona 2b .....	176
Altretamina.....	179
Amifostina.....	180
Aminoglutetimida .....	182

# ÍNDICE .....

Anastrozol.....	183
Aprepitanto.....	184
Asparaginase.....	186
Azacitidina.....	189
Bendamustina.....	191
Bevacizumabe.....	193
Bexaroteno.....	195
Bicalutamida.....	197
Bleomicina.....	199
Bortezomibe.....	201
Brentuximabe Vedotina.....	203
Bussulfano.....	206
Bussulfano (oral).....	208
Cabazitaxel.....	210
Capecitabina.....	213
Carboplatina.....	216
Carmustina.....	218
Cetuximabe.....	221
Ciclofosfamida.....	223
Ciclofosfamida (oral).....	226
Ciproterona.....	228
Cisplatina.....	230
Citarabina.....	233
Cladribina.....	236
Clorambucila (oral).....	228
Crizotinibe.....	240
Dacarabazina.....	243
Daclizumabe.....	244
Dactinomicina.....	246
Dasatinibe.....	248
Daunorrubicina.....	251
Daunorrubicina Liposomal.....	253
Decitabina.....	255
Denileucina Diftitox.....	257
Denosumabe.....	259
Dexametasona.....	260
Dexrazoxano.....	262
Difenidramina.....	264



Docetaxel.....	266
Doxorrubicina.....	270
Doxorrubicina Lipossomal.....	273
Epirubicina.....	277
Eribulina.....	280
Erlotinibe.....	282
Estramustina.....	285
Estreptozocina.....	286
Etoposídeo.....	287
Etoposídeo (oral).....	290
Exemestano.....	292
Filgrastim.....	293
Fludarabina.....	295
Fluoruracila.....	298
Flutamida.....	300
Folinato de Cálcio (ou Leucovorina).....	301
Fotemustina.....	302
Fulvestranto.....	305
Gefitinibe.....	306
Gencitabina.....	307
Gentuzumabe Ozogamicina.....	310
Gosserrelina.....	313
Granisetrona.....	314
Hidrocortisona.....	315
Hidroxiureia (oral).....	317
Idarrubicina.....	320
Ifosfamida.....	322
Imatinibe (oral).....	324
Infliximabe.....	328
Ipilimumabe.....	331
Irinotecano.....	333
Ixabepilona.....	339
Lapatinibe.....	341
Lenalidomida.....	344
Letrozol.....	347
Leuprorrelina.....	348
Lomustina.....	351
Mecloretamina.....	352

# ÍNDICE .....

Megestrol.....	354
Melfalano .....	355
Melfalano (oral) .....	357
Mesna.....	358
Mercaptopurina .....	359
Metoclopramida .....	362
Metotrexato .....	363
Metotrexato (oral).....	367
Mitomicina.....	369
Mitoxantrona.....	370
Nelarabina.....	373
Nilotinibe.....	375
Nilutamida.....	379
Nimotuzumabe.....	381
Ondansetrona.....	382
Oxaliplatina.....	384
Paclitaxel.....	386
Paclitaxel – Albumina.....	389
Palonosetrona.....	392
Panitumomabe.....	393
Pazopanibe .....	395
Pemetrexede.....	397
Pentostatina.....	399
Pertuzumabe .....	402
Pralatrexate.....	404
Procarbazina (oral).....	407
Ranitidina.....	409
Rituximabe.....	411
Ruxocitine .....	414
Sacarato de Hidróxido Férrico.....	416
Sorafenibe.....	418
Sunitinibe.....	420
Talidomida.....	423
Tamoxifeno.....	426
Tegafur-UFT (oral).....	428
Temozolomida.....	429
Tensirolimo.....	432
Teniposídeo.....	434



Tioguanina.....	436
Tiotepa.....	438
Tocilizumabe.....	439
Topotecana.....	441
Toremifeno.....	444
Trabectedina.....	445
Trastuzumabe.....	449
Tretinoína.....	451
Trióxido de Arsênio.....	454
Valrubicina.....	457
Vandetanibe.....	458
Vemurafenibe.....	460
Vimblastina.....	462
Vincristina.....	464
Vindesina.....	467
Vinflunina.....	469
Vinorelbina.....	473
Vorinostate.....	475

<b>Índice Remissivo</b> .....	479 a 496
-------------------------------	-----------

<b>Anexos</b> .....	499
---------------------	-----

<b>Referências</b> .....	509
--------------------------	-----



# PROTOCOLOS



**ALBERT EINSTEIN**  
**HOSPITAL ISRAELITA**  

---

**ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA**

# I. CÂNCER DE MAMA

## Quimioterapia Neoadjuvante em Doença Her 2-negativa

### 1. ACT Neoadjuvante (NSABP B-27)

Doxorrubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> no D1.

Repetir a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Seguido de:

Docetaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Seguido de cirurgia.

*Bear H. D, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-27. J Clin Oncol 2003;21:4165-4174.*

### 2. Paclitaxel - EC (T-EC)

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> no D1 a cada 14 dias por 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

Seguido de:

Epirrubicina: 90 mg/m<sup>2</sup> D1 a cada 21 dias.

Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> D1 a cada 21 dias por 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Earl H. M., et al. A neoadjuvant randomized phase III trial of epirubicin/cyclophosphamide and paclitaxel ± gemcitabine in the treatment of women with high-risk early breast cancer (EBC): First report of the primary endpoint, pathological complete response (pCR). J Clin Oncol 2009; 27:abstr 522*

### 3. T-FEC

Paclitaxel: 225 mg/m<sup>2</sup> IV em 24 horas no D1.

ou

Paclitaxel: 135 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1

ou

Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> IV, semanal.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

Seguido de:

Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Fluoruracila: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D4.

Epirrubicina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir (FEC) a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Obs.:** pela ausência de dados em relação à superioridade de eficácia do esquema de infusão contínua de paclitaxel, infusões em menores períodos, como 3 horas, ou esquema semanal são igualmente aceitos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** alto durante paclitaxel.

*BuzdarAU, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized Trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005;23: 3676-85.*

#### 4.T-FAC

Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Repetir o ciclo a cada 7 dias por 12 ciclos.

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Fluoruracila: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto

*Green MC, et al. Weekly (wkly) paclitaxel (P) followed by FAC as primary systemic chemotherapy (PSC) of operable breast cancer improves pathologic complete remission (pCR) rates when compared to every 3-week (Q 3 wk) P therapy (tx) followed by FAC: Final results of a prospective phase III randomized trial. J Clin Oncol 2005;23(25): 5983-92.*

### Quimioterapia Adjuvante em Doença Her 2-negativa

#### 5.AC-T

Doxorrubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

Seguido de:

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

**Potencial Emetogênico:** baixo para paclitaxel e alto para doxorrubicina e ciclofosfamida.

**Potencial Anafilático:** alto para paclitaxel.

*Henderson C, et al. Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but Not From Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 2003; 21:976*

#### 6.ACT (E1199)

Doxorrubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Seguido de:

Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> IV semanal por 12 semanas.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

ou

Seguido de:

Docetaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 21 dias, por 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Sparano JÁ, et al. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. N Eng J Med 2008;358:1663-71.*

#### 7. Dose densa ACT (CALGB 9741)

Doxorrubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 4 ciclos.

Filgrastim: 300 mcg SC do D3 ao D10, seguido de:

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 a cada 14 dias por 4 ciclos

ou

Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 12 semanas.

**Potencial Emetogênico:** alto para ciclofosfamida e doxorrubicina e baixo para paclitaxel e filgrastim.

**Potencial Anafilático:** alto para paclitaxel.

*Citron ML, et al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741 J Clin Oncol 2003; 21:1431*

### 8. Dose densa AC Docetaxel

Doxorrubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Seguido de:

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Recomendações:** administrar pegfilgrastim 6 mg SC no D2 de cada ciclo do tratamento.

*Puhalla S, et al. Randomized Phase II Adjuvant Trial of Dose-Dense Docetaxel Before or After Doxorubicin Plus Cyclophosphamide in Axillary Node-Positive Breast Cancer. J Clin Oncol 2008;26:1691-1697*

### 9. TC (US Oncology Research Trial 9735)

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Jones S, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735 J Clin Oncol 2009;27:1177-1183.*

### 10. FEC (French Adjuvant Study Group 05 trial)

Fluoruracila: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Epirubicina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Bonneterre J, et al. Epirubicin Increases Long-Term Survival in Adjuvant Chemotherapy of Patients With Poor-Prognosis, Node-Positive, Early Breast Cancer: 10-Year Follow-Up Results of the French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. J Clin Oncol 2005; 23:2686*

### 11. FECT (GEICAM 9906)

Fluoruracila: 600 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Epirubicina: 90 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir a cada 21 dias, no total de 4 ciclos, seguido de:

Paclitaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> IV semanal por 8 semanas.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** alto durante paclitaxel.

*Martin M, et al. Randomized phase 3 trial of Fluoruracila, epirubicin and ciclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008;100:805-14.*

### 12. FEC D (PACS 01)

Fluoruracila: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Epirubicina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Repetir (FEC) a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Seguido de:

Docetaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> no D1.  
Repetir a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Roché H, et al. Sequential Adjuvant Epirubicin-Based and Docetaxel Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients: The FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 2008; 24:5664-5671.*

### 13. FAC

Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Fluoruracila: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Martin M, et al. Doxorubicin in combination with fl uoruracila and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fl uoruracila and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. Ann Oncol 2003; 14 : 833-842.*

### 14. TAC (BCIRG 0001)

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Filgrastim: 300 mcg SC do D2 ao D14  
ou pegfilgrastim: 6 mg SC dose única no D2.  
Ciprofloxacino: 500 mg VO 12/12h do D5 ao D14.  
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Martin M, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;352:2302-2313.*

### 15. CAF

Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Doxorrubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Fluoruracila: 600 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Budman DR, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer: The cancer and leukemia Group B. J Natl Cancer Inst 1998;90:1205-1211.*

### 16. CMF (Regime IV)

Fluoruracila: 600 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Metotrexato: 40 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Weiss RB, et al. Adjuvant chemotherapy after conservative surgery plus irradiation versus modified radical mastectomy. Analysis of drug dosing and toxicity. Am J Med 1987;83:455-463.*

### 17. CMF (Regime Bonadonna)

Fluoruracila: 600 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Metotrexato: 40 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Ciclofosfamida: 100 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D14.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Tancini G, et al. Adjuvant CMF in Breast Cancer: Comparative 5-Year Results of 12 Versus 6 Cycles. J of Clin Oncol 1983; 1 (1): 2-10.*

## Quimioterapia Neoadjuvante em Doença Her 2-positiva

### 18. ATHTH CMFH (NOAH trial)

Doxorrubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Paclitaxel: 150 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas de infusão no D1 a cada 21 dias por 3 ciclos.

Seguidos de:

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas de infusão no D1 por mais 4 ciclos.

Seguido de:

Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Fluoruracila: 600 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D8.

Metotrexato: 40 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Repetir CMF a cada 28 dias, no total de 3 ciclos.

Trastuzumabe concomitante com toda a quimioterapia (dose ataque 8 mg/kg seguida de dose de manutenção de 6 mg/kg a cada 3 semanas até completar 1 ano de terapia, ou a cada 28 dias quando associado ao CMF).

**Potencial Emetogênico:** alto (durante ATH), baixo (TH), moderado (CMFH).

**Potencial Anafilático:** alto (durante paclitaxel).

*Gianni K, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010; 375: 377-384.*

### 19. TH FEC75 H (MDACC)

Paclitaxel: 225 mg/m<sup>2</sup> IV em 24 horas no D1.

ou

Paclitaxel: 135 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

ou

Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> IV, semanal.

Repetir a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

Seguido de:

Fluoruracila: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D4.

Epirrubicina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir (FEC) a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

Durante toda a quimioterapia uso de trastuzumabe concomitante.

Trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose ataque, em 90 minutos no D1 e dose de manutenção de 2 mg/kg IV em 30 minutos, semanal, até totalizar 24 semanas.

**Obs.:** pela ausência de dados em relação à superioridade de eficácia do esquema de infusão contínua de paclitaxel, infusões em menores períodos, como 3 horas, ou esquema semanal são igualmente aceitos.

**Potencial Emetogênico:** alto (durante FEC) e baixo (durante paclitaxel).

**Potencial Anafilático:** alto (durante paclitaxel).

Buzdar AU, et al. Neoadjuvant Therapy with Paclitaxel followed by 5-Fluoruracila, Epirubicin, and Cyclophosphamide Chemotherapy and Concurrent Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer: An Update of the Initial Randomized Study Population and Data of Additional Patients Treated with the Same Regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 228.

## 20. T-FEC + Trastuzumabe + Lapatinibe (CHER-LOB Study)

Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Repetir o ciclo a cada 7 dias, no total de 12 ciclos.

Fluoruracila: 600 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Epirubicina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

Durante toda a quimioterapia, uso de trastuzumabe e lapatinibe concomitante.

Trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose ataque, em 90 minutos no D1 e dose de manutenção de 2 mg/kg IV em 30 minutos, semanal.

Lapatinibe: 1000 mg/dia VO a partir do D1.

Repetir o ciclo até completar 26 semanas.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** alto (durante paclitaxel).

Guarneri V, et al. Preoperative Chemotherapy Plus Trastuzumab, Lapatinib, or Both in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer: Results of the Randomized Phase II CHER-LOB Study. *J Clin Oncol* 2012; 30:1989-1995.

## 21. Docetaxel + Trastuzumabe + Pertuzumabe (NeoSphere Trial)

Trastuzumabe: 8 mg/kg IV dose de ataque no D1 e dose de manutenção de 6 mg/kg IV a cada 21 dias.

Pertuzumabe: 840 mg dose de ataque no D1 e dose de manutenção de 420 mg a cada 21 dias.

Docetaxel: 75 - 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Gianni L, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32

## 22. Paclitaxel + Trastuzumabe + Lapatinibe (NeoALTTO Trial)

Lapatinibe: 750 mg/dia VO a partir do D1.

Trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose ataque e dose de manutenção de 2 mg/kg IV semanal.

Repetir até o total de 6 ciclos, seguido de:

Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> IV semanal por 12 semanas.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** alto.

Baselga J, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 633-40.

## Quimioterapia Adjuvante em Doença Her 2-positiva

### 23. ACTH (NCCTG -N 9831/ NSABP B 31)

Doxorrubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

Seguido de:

Paclitaxel (NSABP B31): 175 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas de infusão no D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos concomitante ao trastuzumabe que deve ser mantido totalizando 52 semanas.

ou

Paclitaxel (NCCTG - N9831): 80 mg/m<sup>2</sup> IV semanal por 12 semanas concomitante a trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose de ataque, então 2 mg/kg IV semanalmente totalizando as 52 semanas do protocolo.

**Potencial Emetogênico:** alto (durante AC) e baixo (durante paclitaxel).

**Potencial Anafilático:** alto (durante paclitaxel).

*Romond EH, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2005; 353:1673-1684*

### 24. TCH (BCIRG 006)

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Carboplatina: AUC 6 IV no D1.

Repetir a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

Trastuzumabe: 4 mg/kg no D1 da 1<sup>o</sup> semana seguido de 2 mg/kg semanal para completar 12 semanas.

Seguido de:

Trastuzumabe: 6 mg/kg a cada 21 dias até completar 52 semanas.

**Potencial Emetogênico:** moderado

*Slamon D, et al. Breast Cancer Res Treat 100; (Suppl 1): 2006, abstr 52; Eierman R et al. BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC-T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life (QOL) at 36 months follow-up. J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings 2007; 25 (18S) (June 20 Supplement).*

### 25. DH FEC

Docetaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> no D1.

Trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose de ataque no D1 e então 2 mg/kg IV semanalmente.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Seguido de:

Fluoruracila: 600 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Epirrubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 600 mg/m<sup>2</sup> no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Joensuu H, et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer N Engl J Med 2006;354:809-820.*

## Hormônio Terapia Adjuvante

### 26. Tamoxifeno (NSABP B-14)

Tamoxifeno: 20 mg VO diariamente.

Repetir diariamente por 5 anos em pacientes com tumor de receptor de estrógeno positivo ou tumor de receptor de estrógeno desconhecido.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Fisher B, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1673-1682.*

### 27. Anastrozol (ATAC trial)

Anastrozol: 1 mg VO diariamente.

Repetir diariamente por 5 anos em pacientes com tumor de receptor de estrógeno positivo ou tumor de receptor de estrógeno desconhecido.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Howell A, et al. Results of the ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial after completion of five-years adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005;365:60-62.*

### 28. Exemestano (TEAM trial)

Exemestano: 25 mg VO diariamente.

Repetir diariamente por 5 anos em pacientes com tumor de receptor de estrógeno positivo ou tumor de receptor de estrógeno desconhecido.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Jones SE, et al. Exemestane as adjuvant treatment of early breast cancer: intergroup exemestane study/ tamoxifen exemestane adjuvant multicenter trials. Clin Breast Cancer. 2006; 2: 41-4.*

### 29. Tamoxifeno + Letrozol (NCIC CTG MA-17 trial)

Tamoxifeno: 20 mg VO diariamente por 5 anos.

Seguido de:

Letrozol: 2,5 mg VO diariamente por 5 anos.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Goss PE, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor positive breast cancer: update findings from NCIC CTG MA. 17. J Natl Cancer Inst 2005;97:1262-1271.*

### 30. Tamoxifeno + Letrozol (BIG 1-98)

Tamoxifeno: 20 mg VO diariamente por 2 - 3 anos.

Seguido de:

Letrozol: 2,5 mg VO diariamente por 2 - 3 anos.

O esquema pode ser iniciado com letrozol ou anastrozol, sendo que o sequenciamento deve ser interrompido com 5 anos de terapia.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Thurlimann B, et al. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. N Eng J Med 2005; 353: 2747-2757.*

### 31. Tamoxifeno + Exemestano (IES trial)

Tamoxifeno: 20 mg VO diariamente por 2 - 3 anos.

Seguido de:

Exemestano: 25 mg VO diariamente por 5 anos.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Coombs RC, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004;350:1081-1092.*

### 32. Tamoxifeno + Anastrozol (ARNO 95 Study)

Tamoxifeno: 20 mg VO diariamente por 2 anos.

Seguido de:

Anastrozol: 1 mg VO diariamente por 3 anos.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Kaufmann M, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozol. J Clin Oncol 200; 25: 2664-2670.*

## Quimioterapia para Doença Metastática Her 2-negativa

### 33. Paclitaxel

Paclitaxel: 80 - 100 mg/m<sup>2</sup> IV semanal.

Repetir o ciclo a cada 4 semanas.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

*Seidman AD, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3- weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. J Clin Oncol. 2008; 26(10):1642-9.*

### 34. Docetaxel

Docetaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Ravdin PM, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. J Clin Oncol 1995;13(12):2879-85.*

### 35. Paclitaxel Albuminado

Paclitaxel - albumina: 260 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 em infusão de 30 minutos.

ou

Paclitaxel - albumina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV nos D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Gradishar WJ, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:7794-803. O'Shaughnessy JA, et al. Weekly nanoparticle albumin paclitaxel (Abraxane) results in long-term disease control in patients with taxane-refractory metastatic breast cancer. Breast cancer Res Treat 2004; 88 (suppl 1): S65 (abstract 1070).*

### 36. Ixabepilona

Ixabepilona: 40 mg/m<sup>2</sup> IV por 3 horas no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

*Roché H, et al. Phase II Clinical Trial of Ixabepilone (BMS-247550), an Epothilone B Analog, As First-Line Therapy in Patients With Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Anthracycline Chemotherapy. J Clin Oncol 2007; 25: 3415-3420.*

### 37. Capecitabina

Capecitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, por 2 semanas, seguido de um período de 1 semana de descanso.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas

e vômitos dos agentes orais.

**Recomendação:** pode diminuir a dose da capecitabina para 850 - 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, nos dias 1 a 14 para reduzir o risco de toxicidade sem comprometer a eficácia clínica.

Blum JL, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:485-493.

### 38. Vinorelbina

Vinorelbina: 25 - 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 7 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Fumoleau P, et al. Vinorelbine (Navelbine) in the treatment of breast cancer: the European experience. *Semin Oncol* 1995; 22 (suppl 5):22-28.

### 39. Doxorrubicina

Doxorrubicina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 7 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Torti FM, et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule. Assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1983;99:745-749.

### 40. Doxorrubicina Lipossomal Peguilada

Doxorrubicina Lipossomal Peguilada: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Bridgewater NJ, et al. Results From a New Study Comparing Doxil to Conventional Doxorubicin in First-Line Treatment of Metastatic Breast Cancer Were Published. *Ann Oncol* 2004;15(3):440-449.

### 41. Carboplatina semanal + Paclitaxel

Paclitaxel: 100 - 135 mg/m<sup>2</sup> em 1 hora no D1, D8 e D15.

Carboplatina: AUC 2 IV em 30 - 60 minutos no D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto (durante paclitaxel).

Loesch D, et al. Phase I / II Multicenter Trial of a Weekly Paclitaxel and Carboplatin Regimen in Patients With Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3857-3864.

### 42. Paclitaxel + Gencitabina

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Gencitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto com paclitaxel.

O'Shaughnessy J, et al. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (Y) as first-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): interim results of a global phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26; 3950-3957.

### 43. Carboplatina + Paclitaxel

Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.

Paclitaxel: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

Perez EA, et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with

metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:124-131.

#### 44. Carboplatina + Docetaxel

Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Fitch V, et al. N9332: phase II cooperative group trial of docetaxel (D) and carboplatin (CBCDA) as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC). Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:23 (abstract 90).*

#### 45. Capecitabina + Docetaxel (XT)

Capecitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Recomendação:** pode diminuir a dose da capecitabina para 825 a 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia do D1 ao D14 para reduzir o risco de toxicidade sem comprometer a eficácia clínica.

*O'Shaughnessy J, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812-2823.*

#### 46. Capecitabina + Paclitaxel (XP)

Capecitabina: 825 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia do D1 ao D14.

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** alto.

*Biganzoli L, et al. Moving forward with capecitabine: a glimpse of the future. Oncologist 2002;7(Suppl 6): 29-35.*

#### 47. Capecitabina + Vinorelbina (XN)

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D14.

Vinorelbina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Biganzoli L, et al. Moving forward with capecitabine: a glimpse of the future. Oncologist 2002;7(Suppl 6):29-35.*

#### 48. Capecitabina + Ixabepilona (XI)

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia do D1 ao D14.

Ixabepilona: 40 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Thomas E S, et al. Ixabepilone Plus Capecitabine for Metastatic Breast Cancer Progressing After Anthracycline and Taxane Treatment. J Clin Oncol 200;25:5210.*

#### 49. Docetaxel + Doxorubicina

Doxorubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV em 15 minutos no D1.

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total máximo de 8 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Nabholtz J M, et al. Docetaxel and Doxorubicin Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide as First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results of a Randomized, Multicenter, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, Issue 6 (March), 2003: 968-975.

### 50. Doxorubicina Lipossomal Peguilada + Docetaxel

Doxorubicina Lipossomal Peguilada: 30 mg/m<sup>2</sup> no D1.

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> no D2.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Alexopoulos A, et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx<sup>®</sup>) and docetaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(6):891-895  
Martin M, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-2313.

### 51. FEC-75 (French Epirubicin Study Group)

Fluoruracila: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Epirubicina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

The French Epirubicin Study Group. A Prospective Randomized Trial Comparing Epirubicin Monotherapy to Two Fluorouracil, Cyclophosphamide, and Epirubicin Regimens Differing in Epirubicin Dose in Advanced Breast Cancer Patients. *J Clin Oncol* 1991;9:305-312.

### 52. Doxorubicina + Paclitaxel (ERASME 3)

Doxorubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV em 15 minutos no D1.

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Repetir a cada 21 dias, no total máximo de 8 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

Cassier PA, et al. A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008; 109: 343-350.

### 53. Paclitaxel + Bevacizumabe (ECOG 2100)

Paclitaxel: 90 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8 e D15 a cada 4 semanas, associado à bevacizumabe: 10 mg/kg IV no D1 e D15.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

Miller K, et al. Paclitaxel plus Bevacizumab for Metastatic Breast Cancer. *NEJM* 2007; 357:2666-76.

### 54. Docetaxel + Bevacizumabe (AVADO Trial)

Docetaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Bevacizumabe: 15 mg/kg IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Miles DW, et al. Randomised, double-blind, placebo controlled, phase III study of bevacizumab (BV) with docetaxel (D) or D with placebo (PL) as 1st line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 2008; 26:185.

### 55. Capecitabina + Bevacizumabe (RIBBON 1)

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, por 14 dias a cada 21 dias.

Bevacizumabe: 15 mg/kg IV no D1 a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Robert NJ, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009; 27;15s (suppl; abstr 1005).

### 56. Carboplatina + Gencitabina

Carboplatina: AUC 5 IV em 60 minutos no D1.

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos no D1 e D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Chan D, et al. Phase II study of gemcitabine and carboplatin in metastatic breast cancers with prior exposure to anthracyclines and taxanes. *Invest New Drugs* 2010;28:859.

## Quimioterapia para Doença Metastática Her 2-positiva

### 57. Trastuzumabe + Paclitaxel

Trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose de ataque; então 2 mg/kg semanalmente.

Paclitaxel: 90 mg/m<sup>2</sup> IV nas semanas 1 a 6 e 8 a 13.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

John M, et al. Weekly paclitaxel plus trastuzumab in metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines - a phase II multipractice study. *BMC Cancer* 2012;12:165.

### 58. Trastuzumabe + Capecitabina

Capecitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, por 14 dias a cada 21 dias.

Trastuzumabe: 8 mg/kg IV na primeira semana seguido de 6 mg/kg IV a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Bartsch R, et al. Capecitabine and Trastuzumab in Heavily Pretreated Metastatic Breast Cancer *J Clin Oncol* 2007;25:3853-3858.

### 59. Trastuzumabe + Capecitabina + Docetaxel

Capecitabina: 950 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia do D1 ao D14.

Trastuzumabe: 8 mg/kg IV na primeira semana seguido de 6 mg/kg.

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Bell R, et al. Beyond CHAT: overall survival (OS) update from the CHAT study of first-line trastuzumab (H) plus docetaxel (T) with or without capecitabine (X) in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2010;28:976

### 60. Trastuzumabe + Vinorelbina

Trastuzumabe: 4 mg/kg IV na primeira semana, seguido de 2 mg/kg semanalmente.

Vinorelbina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Burstein HJ, et al; Trastuzumab and Vinorelbine as first-line therapy for Her2-Overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm; *J Clin Oncol* 2003;21: 2889-95

### 61. Lapatinibe + Capecitabina

Lapatinibe: 1250 mg/dia VO contínuo.

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia do D1 ao D14.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Cameron D, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Research na Treat 2008;112(3):533.*

## 62. Paclitaxel + Carboplatina + Trastuzumabe

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Carboplatina: AUC 6 IV no D1.

Repetir a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

Trastuzumabe: 4 mg/kg IV no D1 da 1<sup>o</sup> semana seguido de 2 mg/kg IV semanalmente.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto com paclitaxel.

*Robert N, et al. Randomized Phase III Study of Trastuzumab, Paclitaxel, and Carboplatin Compared With Trastuzumab and Paclitaxel in Women With HER-2–Overexpressing Metastatic Breast Câncer. J Clin Oncol 2006; 24:2786-2792.*

## 63. Trastuzumabe

Trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose de ataque; seguido de 2 mg/kg semanalmente, no total de 10 semanas.

ou

Trastuzumabe: 8 mg/kg IV dose de ataque, seguido de 6 mg/kg a cada 21 dias.

Continuar com 6 mg/kg a cada 21 dias contínuo.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

*Baselga J, et al. Phase II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/ neuoverexpressing metastatic breast cancer. Smin Oncol 1999;26 (suppl 12):78-83. Baselga J, et al. Phase II study of effi cacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. J Clin Oncol 2005;23:2162-2171.*

## 64. Trastuzumabe + Lapatinibe

Trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose de ataque, seguido de 2 mg/kg IV semanalmente, concomitante.

Lapatinibe: 1000 mg VO diariamente.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Blackwell KL, et al. Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination With Trastuzumab in Women With ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2010; 28:1124-1130.*

## 65. T-DM1 (EMILIA Trial)

T-DM1: 3,6 mg/kg IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

*Blackwell L K, et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. J Clin Oncol 2012;30 (suppl; abstr LBA1).*

## Hormônio Terapia para Doença Metastática

### 66. Tamoxifeno

Tamoxifeno: 20 mg VO diariamente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Jaiyesimi IA, et al. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. J Clin Oncol 1995;13:513-529.*

## 67. Exemestano

Exemestano: 25 mg VO diariamente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Kaufmann M, et al. Exemestane Is Superior to Megestrol Acetate After Tamoxifen Failure in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Randomized Double-Blind Trial. J Clin Oncol 2000;18:1399-1411.*

## 68. Anastrozol

Anastrozol: 1 mg VO diariamente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Buzdar A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase II trials. Arimidex Study Group. J Clin Oncol 1996;14:2000-2011.*

## 69. Letrozol

Letrozol: 2.5 mg VO diariamente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Dombrowsky P, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. J Clin Oncol 1998;16:453-461.*

## 70. Fulvestranto

Fulvestranto: 500 mg IM no D0, D14 e D28.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

*FIRST-Studie – Fulvestrant vs. Anastrozol in der Erstlinie: signifikant längeres progressionsfreies Überleben mit Fulvestrant 500mg. J Clin Oncol 2010;28:4594-4600.*

## 71. Megestrol

Megestrol: 40 mg VO 4 vezes ao dia.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Kimmick CG, et al. Endocrine therapy in breast cancer. Cancer Treat Res 1998;94:231-254.*

## 72. Letrozol + Lapatinibe

Letrozol: 2,5 mg VO diariamente.

Lapatinibe: 1500 mg VO diariamente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Johnston S, et al. Lapatinib Combined With Letrozole Versus Letrozole and Placebo As First-Line Therapy for Postmenopausal Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2009; 27:5538-5546.*

## 73. Anastrozol + Trastuzumabe

Anastrozol: 1 mg VO diariamente.

Trastuzumabe: 4 mg/kg IV dose de ataque, seguido de 2 mg/kg IV semanalmente.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Kaufman B, et al. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TAnDEM Study. J Clin Oncol 2009;27:33.*

## II. CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL

### 1. COLORRETAL

#### Tratamento Neoadjuvante

##### 1. Fluoruracila + Radioterapia

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínuo do D1 ao D5.

Repetir a infusão de fluoruracila nas semanas 1 e 5 da radioterapia.

Radioterapia: 180 cGy/dia durante 5 dias por semana (dose total 5040 cGy).

Seguido de ressecção cirúrgica em 6 semanas e depois quimioterapia adjuvante com fluoruracila: 500 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo durante 5 dias a cada 28 dias por 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Sauer R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004;351:1731-1740.*

##### 2. Fluoruracila contínua + Radioterapia

Fluoruracila: 225 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínuo 7 dias por semana concomitante à radioterapia.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Mohiuddin M, et al. Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Combined-Modality Chemoradiation for Distal Rectal Cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012 J Clin Oncol 2006;24:650-655.*

##### 3. Capecitabina + Radioterapia

Capecitabina: 825 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia durante radioterapia, primeira dose 1 - 2 horas antes da radioterapia.

Seguido de ressecção cirúrgica e depois quimioterapia adjuvante com capecitabina: 625 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia do D1 ao D14.

Repetir esquema a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Krishnan S, et al. Phase II study of capecitabine (Xeloda®) and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2006; 66:762-771.*

##### 4. Fluoruracila + Oxaliplatina + Radioterapia

Fluoruracila: 200 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua durante todo curso da radioterapia.

Oxaliplatina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8, D15, D22, D29 e D36.

Radioterapia: 180 cGy/dia, 5 dias por semana (dose total de 5040 cGy).

Seguido de ressecção cirúrgica 4 - 6 semanas após término da quimioterapia e, então, terapia adjuvante.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Ryan DP, et al. Phase III study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. J Clin Oncol 2006;24:2557-2562.*

##### 5. XELOX + RT

Capecitabina: 825 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14 e do D22 ao D35.

Oxaliplatina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8, D22 e D29.

Radioterapia: 180 cGy/dia, 5 dias por semana (dose total de 5040 cGy).

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Seguido de ressecção cirúrgica e então quimioterapia adjuvante com:

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> VO, 2 vezes ao dia do D1 ao D14.

Oxaliplatina: 130 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Rodel C, et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:110-117.

## Tratamento Adjuvante

### 6. Capecitabina

Capecitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 8 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Obs.:** a dose pode diminuir para 850-1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14 para reduzir o risco de toxicidade sem comprometer a eficácia clínica.

Twelves C, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *N Eng J Med* 2005;352:2696-270

### 7. Fluoruracila + Folinato de Cálcio (Mayo Clinic)

Folinato de cálcio: 20 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus do D1 ao D5.

Fluoruracila: 425 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, nos primeiros 2 ciclos e a seguir a cada 35 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Haller DG, et al. Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Levamisole in High-Risk Stage II and III Colon Cancer: Final Report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671-8678.

### 8. Fluoruracila + Folinato de Cálcio (Roswell Park)

Folinato de cálcio: 500 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.

Fluoruracila: 500 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus 1 hora após folinato de cálcio no D1.

Repetir o ciclo semanalmente por 6 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso (8 semanas), no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Haller DG, et al. Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Levamisole in High-Risk Stage II and III Colon Cancer: Final Report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671-8678.

### 9. FLOX

Oxaliplatina: 85 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1, D15 e D29 a cada 8 semanas antes do folinato de cálcio.

Folinato de cálcio: 500 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas semanalmente por 6 semanas (no D1, D8, D15, D22, D29 e D36) seguido de descanso por 2 semanas.

Fluoruracila: 500 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus após folinato de cálcio semanalmente por 6 semanas (no D1, D8, D15, D22, D29 e D36) seguido de descanso por 2 semanas.

Repetir o ciclo a cada 8 semanas, no total de 3 ciclos (duração de 6 meses).

**Potencial Emetogênico:** moderado.

### 10. mFOLFOX 6

Oxaliplatina: 85 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.

Folinato de cálcio: 400 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, em 2 horas de infusão (junto com oxaliplatina).

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus no D1, seguido de fluoruracila 2400 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo por 46 horas.

Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 12 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Hochster H S, et al. Safety and Efficacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With or Without Bevacizumab as First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the TREE study. J Clin Oncol; 2008; 26:3523-3529.

### 11. Oxaliplatina + Fluoruracila + Folinato de Cálcio (FOLFOX 4)

Oxaliplatina: 85 mg/m<sup>2</sup> em 2 horas no D1 concomitante ao folinato de cálcio (infusão em Y).

Folinato de cálcio: 200 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D2, em 2 horas de infusão antes da fluoruracila.

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus no D1, seguido de fluoruracila 600 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo por 22 horas no D1 e D2.

Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 12 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Andre T, et al. Oxaliplatin, Fluoruracila, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer N Engl J Med 2004;350:2343-51.

### 12. FOLFOX 6

Oxaliplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> em 2 horas no D1.

Folinato de cálcio: 400 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, em 2 horas de infusão (concomitante à oxaliplatina).

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus no D1, seguido de fluoruracila 2400 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo por 46 horas no D1 e D2.

Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 12 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Maindrault-Goebel F, et al. Oxaliplatin Added to the Simplified Bimonthly Leucovorin and 5-Fluoruracila Regimen as Second-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer (FOLFOX6). Eur J Cancer, 1999; 35(9)1338-1342.

## Tratamento na Doença Metastática

### 13. FOLFOX 6 + Cetuximabe

Oxaliplatina: 85 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Folinato de cálcio: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1, antes da infusão de fluoruracila

Fluoruracila: 2400 mg/m<sup>2</sup> IV infusão contínua por 46 horas no D1 e D2.

Cetuximabe: 400 mg/m<sup>2</sup> IV como dose de ataque, seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente.

Repetir o ciclo a cada 2 semanas.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** moderado.

Scott J, Dakhil S, et al. Cetuximab + FOLFOX 6 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005; 23(16S):Abstract 3705.

#### 14. FOLFOX 7

Oxaliplatina: 130 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas durante infusão em Y com folinato de cálcio.  
Folinato de cálcio: 400 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas, infusão em Y com oxaliplatina  
Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus no D1, seguido de:  
Fluoruracila 2400 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo em 46 horas.  
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 12 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Maindrault-Goebel F, et al. High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly Leucovorin and 5-fluoruracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). European Journal of Cancer 37(2001) 1000–1005*

#### 15. mFOLFOX 7

Oxaliplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.  
Folinato de cálcio: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas, infusão antes da fluoruracila.  
Fluoruracila: 3000 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo em 46 horas no D1 e D2.  
Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Maindrault-Goebel F, et al. OPTIMO2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC). A GERCOR study. J Clin Oncol 2006;24 (June 20 Supplement):3504*

#### 16. FOLFOX7 + manutenção sem oxaliplatina (OPTIMOX1)

Folinato de cálcio: 200 mg/m<sup>2</sup> (levofolinato de cálcio) ou 400 mg/m<sup>2</sup> (formaracêmica) IV em 2 horas no D1 e D2, seguido de:  
Fluoruracila: 2400 mg/m<sup>2</sup> IV infusão contínua de 46 horas no D1 e D2.  
Oxaliplatina: 130 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas somente no D1.  
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Iniciar manutenção sem oxaliplatina:

Folinato de cálcio: 200 mg/m<sup>2</sup> (levofolinato de cálcio) ou 400 mg/m<sup>2</sup> (formaracêmica) IV em 2 horas no D1 e D2 seguido de:  
Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus e, em seguida, 3000 mg/m<sup>2</sup> IV infusão contínua de 46 horas no D1 e D2.  
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 12 ciclos, e repetir FOLFOX7 por mais 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Tournigand C, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. J Clin Oncol. 2006;24(3):394-400.*

#### 17. mFOLFOX 6

Oxaliplatina: 85 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.  
Folinato de cálcio: 400 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, em 2 horas de infusão (concomitante à oxaliplatina).  
Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus no D1, seguido de fluoruracila 2400 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo por 46 horas.  
Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 12 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Hochster H S, et al. Safety and Efficacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With or Without Bevacizumab as First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the TREE study. J Clin Oncol; 2008 26:3523-3529*

#### 18. FOLFOX 6

Oxaliplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> em 2 horas no D1.

Folinato de cálcio: 400 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, em 2 horas de infusão (concomitante à oxaliplatina)

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus no D1, seguido de:

Fluoruracila: 2400 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo por 46 horas no D1 e D2.

Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 12 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Maindrault-Goebel F, et al. Oxaliplatin Added to the Simplified Bimonthly Leucovorin and 5-Fluorouracil Regimen as Second-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer (FOLFOX6). Eur J Cancer, 1999; 35(9): 1338-1342.*

### 19. FOLFOX 4 + Bevacizumabe

Oxaliplatina: 85 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.

Folinato de cálcio: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas antes da infusão de fluoruracila no D1 e D2.

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus, no D1 e D2, seguido de:

Fluoruracila: 600 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo em 22 horas no D1 e D2.

Bevacizumabe: 10 mg/kg IV.

Repetir esquema a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Giantonio BJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007;25:1539-1544.*

### 20. FOLFOX 4 + Cetuximabe

Cetuximabe: dose de ataque 400 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas, seguido de: 250 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1, repetir semanalmente.

Após 1 hora da infusão de cetuximabe:

Oxaliplatina: 85 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.

Folinato de cálcio: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1 e D2.

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus, nos D1 e D2, seguido de:

Fluoruracila: 600 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo em 22 horas no D1 e D2.

Repetir esquema a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** moderado.

*Bokemeyer C, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2009;27:663-671.*

### 21. FOLFOX 4 + Panitumumabe

Oxaliplatina: 85 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.

Folinato de cálcio: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1 e D2.

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus, nos D1 e D2, seguido de:

Fluoruracila: 600 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo em 22 horas no D1 e D2.

Panitumumabe: 6 mg/kg IV em 60 minutos.

Repetir esquema a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Douillard J., et al. Phase III study (PRIME/20050203) of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Preliminary safety data. J Clin Oncol 2008;26:186s (suppl; abstr 443)*

### 22. FOLFIRI (Irinotecano + Fluoruracila + Folinato de cálcio)

Irinotecano: 180 mg/m<sup>2</sup> IV em 90 minutos no D1.

Folinato de cálcio: 400 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 com uma infusão de 2 horas antes da fluoruracila.

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus no D1 seguido de:

Fluoruracila: 2400 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo por 46 horas.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado

Fuchs CS, et al. *Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bôlus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results From the BICC-C Study.* J Clin Oncol 25:4779-4786. 2007. Andre T, Louvet C, et al. *CPT-11 (Irinotecan) Addition to Folinic Acid and Bôlus and Continuous- (FOLFIRI) for Pretreated Metastatic.* European Journal of Cancer, 1999; 35(9): 1343-1347

### 23. FOLFIRI + Bevacizumabe

Irinotecano: 180 mg/m<sup>2</sup> IV em 90 minutos no D1.

Folinato de cálcio: 400 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1 antes da infusão da fluoruracila.

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus no D1, seguido de:

Fluoruracila 2400 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo em 46 horas no D1 e D2.

Bevacizumabe: 5 mg/ kg IV em 90 minutos na primeira aplicação, 60 minutos na segunda e 30 minutos nas seguintes no D1.

Repetir esquema a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Kopetz S, et al. *Phase II Trial of Infusional Fluorouracil, Irinotecan, and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer: Efficacy and Circulating Angiogenic Biomarkers Associated With Therapeutic Resistance.* J Clin Oncol 2009;28:453-459.

### 24. FOLFIRI + Cetuximabe

Irinotecano: 180 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 - 90 minutos no D1.

Folinato de cálcio racêmico ou L-Folinato de cálcio: 400 mg/m<sup>2</sup> ou 200 mg/m<sup>2</sup> respectivamente, IV em 120 minutos no D1.

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus no D1 seguido de:

Fluoruracila 2400 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo em 46 horas.

Repetir a cada 14 dias.

Cetuximabe: dose inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1, semanalmente.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** moderado.

Van Cutsem E, et al. *Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer.* N Engl J Med 2009;360:1408-17.

### 25. FOLFIRI + Panitumumabe

Panitumumabe: 6 mg/kg IV em 60 minutos.

Repetir a cada 14 dias.

Irinotecano: 180 mg/m<sup>2</sup> IV em 90 minutos no D1.

Folinato de cálcio: 400 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 com uma infusão de 2 horas antes da fluoruracila.

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus no D1 seguido de:

Fluoruracila 2400 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo em 46 horas.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado

Fuchs CS, et al. *Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bôlus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results From the BICC-C Study.* J Clin Oncol 2007;25:4779-4786. Andre T, et al. *CPT-11 (Irinotecan) Addition to leucovorin and Bôlus and Continuous- (FOLFIRI) for Pretreated Metastatic.* European Journal of Cancer, 1999; 35(9): 1343-1347 Cohn. L., et al. *Results from panitumumab (pmab) regimen evaluation in colorectal cancer to estimate primary response to treatment (PRECEPT): Second-line treatment with pmab and FOLFIRI by tumor KRAS status.* J Clin Oncol 2009;27:15S (suppl; abstr 4067).

## 26. FOLFOXIRI

Irinotecano: 165 mg/m<sup>2</sup> em 1 hora no D1.

Oxaliplatina: 85 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.

Folinato de cálcio: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.

Fluoruracila: 3200 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo em 48 horas.

Repetir esquema a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Falcone A, et al. Phase III Trial of Infusional Fluoruracila, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluoruracila, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol 2007;25:1670-1676.*

## 27. Bevacizumabe + Fluoruracila + Folinato de cálcio

Folinato de cálcio: 500 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas.

Fluoruracila: 500 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus.

Repetir semanalmente por 6 semanas com descanso de 2 semanas (ciclo de 8 semanas).

Bevacizumabe: 5 mg/kg IV em 90 minutos na primeira aplicação, 60 minutos na segunda e 30 minutos nas seguintes no D1.

Repetir a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Hurwitz H, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-42.*

## 28. Capecitabina + Oxaliplatina (XELOX)

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.

Oxaliplatina: 130 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Obs.:** pode-se diminuir a dose da capecitabina para 850 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia e a dose da oxaliplatina para 100 mg/m<sup>2</sup> IV para reduzir o risco de toxicidade sem comprometimento da eficácia clínica.

*Cassidy J, et al. Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluoruracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006-2012. Hochster Hs, et al. Safety and Efficacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With or Without Bevacizumab As First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the TREE Study. J Clin Oncol 2008; 26:3523-3529*

## 29. XELIRI

Irinotecano: 250 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14 ou do D2 ao D15.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Recomendações:** as doses de capecitabina e irinotecano podem decrescer para 850 mg/m<sup>2</sup> 2 vezes ao dia e 200 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente, a fim de reduzir risco de toxicidade sem comprometimento de eficácia do tratamento.

ou

Irinotecano: 150 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Capecitabina: 1500 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D2 ao D8.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Kerr D, et al. Capecitabine/irinotecan in colorectal cancer: European early-phase data and planned trials. Oncology 2002;12:12-5. Erik Skoff, Martina Rebersek, Zvezdana Hlebanja et al. Capecitabine plus*

Irinotecan (XELIRI regimen) compared to 5-FU/LV plus Irinotecan (FOLFIRI regimen) as neoadjuvant treatment for patients with unresectable liver-only metastases of metastatic colorectal cancer: a randomised prospective phase II trial. *BMC Cancer* 2009; 9:120.

### 30. Irinotecano

Irinotecano: 125 mg/m<sup>2</sup> IV em 90 minutos semanal por 4 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso.

ou

Irinotecano: 350 mg/m<sup>2</sup> IV em 90 minutos.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Obs.:** se pacientes >70 anos, PS=2 ou irradiação pélvica prévia administrar irinotecano 300 mg/m<sup>2</sup> IV em 90 minutos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Moore MR, et al. Phase III Comparison of Two Irinotecan Dosing Regimens in Second-Line Therapy of Metastatic Colorectal Cancer Fuchs CS, *J Clin Oncol* 2003;21:807-814.

### 31. Cetuximabe + Irinotecano

Cetuximabe: dose inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas, seguido de cetuximabe 250 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora semanalmente.

Irinotecano: 125 mg/m<sup>2</sup> IV em 90 minutos semanalmente por 4 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso.

ou

Irinotecano: 180 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

ou

Irinotecano: 350 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 3 semanas.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** moderado.

Cunningham D, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan- Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.

### 32. Cetuximabe

Cetuximabe: dose inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas, seguido de:

Cetuximabe: 250 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora semanalmente.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

**Potencial Anafilático:** moderado.

Cunningham D, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan- Refractory Metastatic Colorectal Cancer *N Engl J Med* 2004;351:337-45.

### 33. Panitumumabe

Panitumumabe: 6 mg/kg IV em 60 minutos.

Repetir a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Van Cutsem E, et al. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer *J Clin Oncol* 2007;25:1658-1664.

### 34. Fluoruracila infusão contínua

Folinato de cálcio: 5 mg/m<sup>2</sup>/dia do D1 ao D14.

Fluoruracila: 2600 mg/m<sup>2</sup> IV em 24 horas semanalmente.

Repetir o ciclo semanal por 4 semanas.

ou

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D4.

Repetir o ciclo a cada 21 - 28 dias.

ou

Fluoruracila: 200 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D14.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Leichman CG, et al. Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:1303-1311  
Leichman CG, et al. Schedule dependency of 5-fluorouracil. *Oncology* 1999;13(Suppl 3):26-32  
Falcone A, et al. *Câncer Chemother Pharmacol* 1999;44:159-163.

### 35. Fluoruracila infusional + Folinato de Cálcio + Bevacizumabe (de Gramont + Bevacizumabe)

Folinato de cálcio: 400 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas infusão.

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus no D1, seguido de:

Fluoruracila: 3000 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo em 46 horas.

Bevacizumabe: 5 mg/kg IV em 90 minutos na primeira aplicação, 60 minutos na segunda e 30 minutos nas seguintes, no D1.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Chibaudel B, et al. *Can Chemotherapy Be Discontinued in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study.* *J Clin Oncol* 2009;27:5727-5733.

## 2. CANAL ANAL

### Doença localizada

#### 1. Fluoruracila + Mitomicina + Radioterapia (Esquema Nigro)

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D4, e do D29 ao D32.

Mitomicina: 15 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus no D1.

Radioterapia: 200 cGy/dia do D1 ao D5, do D8 ao D12 e do D15 ao D19 (dose total: 3000 cGy).

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Recomendação:** a quimioterapia é administrada concomitantemente à radioterapia. Cirurgia 4 - 6 semanas decorridos do último dia da radioterapia.

Nigro ND, et al. *Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal.* *Cancer* 1983;51:1826-1829.

#### 2. Fluoruracila + Mitomicina + Radioterapia (Esquema do EORTC)

Fluoruracila: 750 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D5 e do D29 ao D33.

Mitomicina: 15 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus no D1.

Radioterapia: 180 cGy/dia por 5 semanas (dose total: 4500 cGy).

**Potencial Emetogênico:** baixo

**Recomendação:** a quimioterapia é administrada concomitantemente à radioterapia. Após 6 semanas, um boost de 15 Gy deve ser adicionado em caso de resposta completa e um boost de 20 Gy em caso de resposta parcial.

A cirurgia só é adicionada como parte do protocolo neste grupo se houver ausência de resposta após 45 Gy ou doença residual palpável ao final do tratamento.

Baterlink H, et al. *Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to Radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups.* *J Clin Oncol* 1997;15:2040-2049.

### 3. Fluoruracila + Mitomicina + Radioterapia (Esquema UKCCCR)

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D4 e do D29 a D32 ou 750 mg/m<sup>2</sup>/dia infusão contínua do D1 ao D5 e do D29 ao D33.

Mitomicina: 12 mg/m<sup>2</sup> em bôlus no D1.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Recomendação:** radioterapia: dose total de 4500 cGy por 5 semanas. Após 6 semanas, a cirurgia é recomendada para os pacientes com taxa de resposta < 50% e um boost de 15Gy em 6 frações para os pacientes com taxa de resposta > 50% ou com resposta completa.

*UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. Lancet, 1996; 348:1049-1054.*

### 4. Fluoruracila + Mitomicina + Radioterapia (Recomendação NCCN)

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D4 e do D29 a D32.

Mitomicina: 10 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus no D1 e D29.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Recomendação:** radioterapia: 180 cGy/dia por 5 semanas (dose total: 4500 cGy). Para pacientes com doença T3 - T4, linfonodo comprometido ou T2 com doença residual após 45 Gy é recomendado boost adicional de 10 - 14 Gy divididos em frações de 1.8 a 2.0 diárias.

*Ajani JA, et al. Fluoruracila, mitomycin, and radiotherapy VS fluoruracila, cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the anal canal. JAMA 2008;299:1914-21*

### 5. Fluoruracila + Cisplatina + Radioterapia

Fluoruracila: 250 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua por 5 dias todas as semanas da radioterapia.

Cisplatina: 4 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua por 5 dias todas as semanas da radioterapia.

Radioterapia: dose total 5500 cGy por 6 semanas.

Quimioterapia concomitantemente à radioterapia.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Hung A, et al. Cisplatin - based combined modality for anal carcinoma: a wider therapeutic index. Cancer 2003; 97:1195-1202.*

## Doença Metastática e/ou Tratamento de Resgate

### 6. Fluoruracila + Cisplatina (Recomendação NCCN)

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D5.

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Repetir o ciclo a cada 21 - 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Flam Ms, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 1996; 16: 227-253.*

## 3. PÂNCREAS

### 1. Fluoruracila + Radioterapia

Fluoruracila: 500 mg/m<sup>2</sup>/dia IV do D1 ao D3 e do D29 ao D31, e então semanalmente começando no D71.

Radioterapia: dose total 4000 cGy.

Quimioterapia e radioterapia começam no mesmo dia e concomitantemente.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Gastrointestinal Tumor Study Group. Comparative therapeutic trial of radiation with or without chemotherapy in pancreatic carcinoma. Int J radiat oncol boil phys 1979;5:1643-1647.*

## 2. Regime RTOG - Quimiorradioterapia

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8 e D15.

Seguido de quimiorradiação concomitante:

Fluoruracila: 250 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua durante a radioterapia.

Radioterapia: 180 cGy/dia para a dose total de 5040 cGy.

Quimioterapia e radioterapia iniciam no mesmo dia e concomitantemente.

Após quimiorradiação:

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 3 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Regine WF, et al. Fluorouracil-based Chemoradiation with Either Gemcitabine or Fluorouracil Chemotherapy after Resection of Pancreatic Adenocarcinoma: 5-Year Analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 Phase III Trial. Ann Surg Oncol 2001;18:1319-1326.*

## 3. Folinato de Cálcio + Fluoruracila

Folinato de cálcio: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Fluoruracila: 425 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*DeCaprio JA, et al. Fluoracil and high-dose Leucovorin in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas: results of a phase II trial. J clin oncol 1991;9:2128-2133.*

## 4. Gencitabina + Capecitabina (GEM-CAP)

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Capecitabina: 650 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

ou

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8 e D15.

Capecitabina: 880 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D21.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Hess V, et al. Combining capecitabine and gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a phase III trial. J clin oncol 2003;21:66-68. Cunningham D, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. Proc. ECCO 2005;13:abstract 11.*

## 5. Gencitabina + Docetaxel + Capecitabina (GTX)

Gencitabina: 750 mg/m<sup>2</sup> IV acima de 75 minutos no D4 e D11.

Docetaxel: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D4 e D11.

Capecitabina: 1000 - 1500 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.

Repetir o ciclo a cada 2 semanas.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Fine RL, et al. The GTX regimen: a biochemically synergistic combination for advanced pancreatic cancer (PC). Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:281 (abstract 1129).*

## 6. Gencitabina + Oxaliplatina

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV acima de 100 minutos em 10 mg/m<sup>2</sup>/min no D1.

Oxaliplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> acima de 2 horas no D2.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Louvet C, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin in advanced pancreatic adenocarcinoma: final results of a GERCOR multicenter phase II study. *J clin oncol* 2002;20:1512-1518.

## 7. Gencitabina + Erlotinibe

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 7 semanas, 1 semana de descanso, ciclos subsequentes 1000 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 3 semanas com 1 semana de descanso.

Erlotinibe: 100 mg VO diariamente.

Repetir 3 semanas de ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Moore MJ, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the NCIC-CTG. *J clin oncol* 2005;23:165 (abstract 1).

## 8. Gencitabina

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 7 semanas, 1 semana de descanso, ciclos subsequentes 1000 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 3 semanas com 1 semana de descanso.

Repetir 3 semanas de ciclo a cada 28 dias.

ou

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV acima de 100 minutos em 10 mg/m<sup>2</sup>/min no D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Brorris HA, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J clin oncol* 1997;15:2403-2413. Brand R, et al. A phase I trial of weekly gemcitabine administered as a prolonged infusion in patients with pancreatic cancer and other solid tumors. *Invest new drugs* 1997;15:331-341.

## 9. Capecitabina

Capecitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14

A dose pode ser reduzida para 850 - 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14, para reduzir o risco de toxicidade sem comprometimento da eficácia clínica. Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Cartwright TH, et al. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:160-164.

## 10. Capecitabina + Erlotinibe

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.

Erlotinibe: 150 mg VO diariamente.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Kulke MH, et al. Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4787-4792

## 11. FOLFIRINOX

Oxaliplatina: 85 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.

Irinotecano: 180 mg/ m<sup>2</sup> IV em 30 a 90 minutos no D1.

Folinato de cálcio: 400 mg/ m<sup>2</sup> IV, seguido de:

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> em bôlus no D1, seguido de:

Fluoruracila: 2400 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo em 46 horas.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*T. Conroy, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4010).*

## 4. TRATO BILIAR

### Tratamento Adjuvante

#### 1. Fluoruracila + Radioterapia

Fluoruracila: 500 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D3 em bôlus na 1<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> semana da radioterapia ou

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D4 em bôlus na 1<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> semana da radioterapia.

Folinato de cálcio: 20 mg/m<sup>2</sup>, do D1 ao D4 em bôlus na 1<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> semana da radioterapia.

Radioterapia: concomitante à fluoruracila na dose de 45 Gy em frações de 180 cGy + boost de 5,4 - 9,0 Gy (dose total 54 Gy).

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Kresl JJ, et al. Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52:167.*

#### 2. Capecitabina + Radioterapia

Capecitabina: 1500 mg/m<sup>2</sup>/dia VO 2 vezes ao dia, de segunda a sexta-feira durante todo o tratamento radioterápico.

Radioterapia: concomitante à capecitabina na dose de 45 Gy com boost de 10 Gy.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Borghero Y, et al. Extrahepatic Bile Duct Adenocarcinoma: Patients at High-Risk for Local Recurrence Treated with Surgery and Adjuvant Chemoradiation Have an Equivalent Overall Survival to Patients with Standard-Risk Treated with Surgery Alone. Annals of Surgical Oncology. 2008; 15(11):3147–3156.*

### Tratamento na Doença Metastática

#### 3. Fluoruracila + Cisplatina

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 seguido de 600 mg/m<sup>2</sup> IV infusão durante 22 horas no D1 e no D2.

Cisplatina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Tai'eb J, et al: Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/ cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. Ann Oncol 2002;13:1192-1196.*

#### 4. Capecitabina + Cisplatina

Capecitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.

Cisplatina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Hong YS, et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin in previously untreated advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 60: 321–328.

## 5. Capecitabina

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Obs.:** a dose pode ser reduzida para 825 - 900 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Patt YZ, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2004;101: 578–586.

## 6. Gemcitabina

Gemcitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Park JS, et al. Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase II study. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35:68–73.

## 7. Epirrubicina + Cisplatina + Fluoruracila (ECF)

Fluoruracila: 200 mg/m<sup>2</sup> IV infusão contínua durante todos os dias do tratamento.

Epirrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Cisplatina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Ellis PA; et al. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. *Eur J Cancer* 1995 Sep;31A(10):1594-8.

## 8. Capecitabina + Oxaliplatina (CAPOX)

Oxaliplatina: 130 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

O Nehls, et al. Capecitabine plus oxaliplatin as First-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma : a prospective multicentre phase II trial. *Br J Cancer* 2008; 98: 309-315.

## 9. Gemcitabina + Oxaliplatina (GEMOX)

Gemcitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> durante 100 minutos IV no D1.

Oxaliplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D2.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

André T, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004;15:1339-1343.

## 10. Gemcitabina + Cisplatina

Gemcitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> IV durante 30 minutos no D1 e D8.

Cisplatina: 75 mg/m<sup>2</sup> em 2 horas no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Thongprasert S, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005;16:279-281.

### 11. Gemcitabina + Capecitabina

Gemcitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos no D1 e D8.

Capecitabina: 650 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Knox JJ, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:2332-2338.

### 12. Docetaxel

Docetaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Papakostas P, et al. Georgoulas V First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. *Eur J Cancer* 2001;37(15):1833-8.

### 13. Erlotinibe

Erlotinibe: 150 mg VO diariamente.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Philip PA, et al. Phase II Study of Erlotinib in Patients With Advanced Biliary Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3069-3074.

## 5. ESÔFAGO

### Tratamento Neoadjuvante

#### 1. Quimiorradiação Pré-operatória

##### 1.1. Fluoruracila + Cisplatina + Radioterapia

Fluoruracila: 225 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínua do D1 ao D30.

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup>/dia IV do D1 ao D5 e do D26 ao D30.

Radioterapia: 200 cGy/dia para dose total de 4400 cGy.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Obs.:** quimioterapia concomitante à radioterapia seguido de esofagectomia e então quimioterapia adjuvante em pacientes que tiveram a remoção total da doença com margens negativas.

##### 1.2. Fluoruracila + Cisplatina + Radioterapia

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínua do D1 ao D4.

Cisplatina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo nas semanas 1, 5, 8 e 11.

Radioterapia: 200 cGy/dia por 5 dias por semana (dose total: 3000 cGy), seguido de impulsão de 2000 cGy.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Herskovic A, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-1598.

### 1.3. Paclitaxel + Carboplatina + Radioterapia

Paclitaxel: 50 mg/m<sup>2</sup> IV semanal.

Carboplatina: AUC de 2 semanal.

Radioterapia: 41.4 Gy por 5 semanas.

Quimioterapia concomitante à radioterapia.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

Gaast AV, et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric cancer: Results from a multinational randomized phase III study (abstract 4004). *J Clin Oncol* 2010; 28:302s.

## Tratamento Adjuvante

### 2. Cisplatina + Paclitaxel

Paclitaxel: 135 mg/m<sup>2</sup> IV por 24 horas no D1.

Cisplatina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** alto.

**Obs.:** quimioterapia concomitante à radioterapia. Quimioterapia adjuvante é dada 8 a 12 semanas após esofagectomia, e cada ciclo administrado a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.

Health EI, et al. Phase II evaluation of preoperative chemoradiation and postoperative adjuvant chemotherapy for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2000;18:868-876.

### 3. ECF (MAGIC trial)

Epirrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Cisplatina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Fluoruracila: 200 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D21.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.

Seguido de esofagectomia e então, quimioterapia adjuvante (idem pré-operatória) em pacientes que obtiveram remoção total da doença com margens negativas.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Cunningham D, et al; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11.

### 4. CALGB 9781

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos no D1 e D29.

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV em 96 horas do D1 ao D4 e do D29 ao D32.

Radioterapia: 50.4 Gy em frações de 1.8 Gy durante 5 - 6 semanas.

Quimioterapia concomitante à radioterapia.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Tepper J, et al; Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1086.

## Tratamento na Doença Metastática

### 5. Fluoruracila + Cisplatina

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínua do D1 ao D5.

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Bleiberg H, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33(8):1216.

## 6. Cisplatina + Irinotecano

Cisplatina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 4 semanas.

Irinotecano: 65 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 4 semanas.

Repetir o ciclo a cada 6 semanas.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Ilson DH, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in first line advanced esophageal cancer. J Clin Oncol 1999;17:3270-3275.*

## 7. Paclitaxel + Cisplatina

Paclitaxel: 180 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Cisplatina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** alto.

*Polee MB, et al; Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced oesophageal cancer. Br J Cancer. 2002;86(5): 669.*

## 8. Capecitabina + Oxaliplatina

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia do D1 ao D14.

Oxaliplatina: 130 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado no D1.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Meerten EV, et al. First-line treatment with oxaliplatin and capecitabine in patients with advanced or metastatic oesophageal cancer: a phase II study. Br J Câncer 2007;96:1348-1352*

## 9. Paclitaxel

Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> IV semanal em 1 hora.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

*D. H. Ilson, et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. Annals of Oncology 2007;18: 898-902.*

## 10. EOX

Epirrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Oxaliplatina: 130 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Capecitabina: 625 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, continuamente.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Cunningham D, et al; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358(1):36.*

## 11. Trastuzumabe + Cisplatina + Fluoropirimidina

Trastuzumabe: 8 mg/kg IV dose de ataque, então 6 mg/kg no D1.

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.

ou

Fluoropirimidina: 800 mg/m<sup>2</sup> IV contínua do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

### **Potencial Emetogênico:** alto.

Bang YJ, et al; Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687.

### **12. Cisplatina + Fluoruracila + Cetuximabe**

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo do D1 ao D5.

Cetuximabe: 400 mg/m<sup>2</sup> dose de ataque em 120 minutos, seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> em 1 hora semanal.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

### **Potencial Emetogênico:** alto.

Lorenzen S, et al; Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*. 2009;20(10):1667.

### **13. Erlotinibe**

Erlotinibe: 150 mg/dia VO contínuo.

### **Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Dragovich T, et al; Phase II of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4922.

## **6. ESTÔMAGO**

### **Tratamento Adjuvante**

#### **1. Quimiorradioterapia**

Ciclo inicial de quimioterapia:

Folinato de cálcio: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Fluoruracila: 425 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Quimiorradioterapia começa 28 dias após esta quimioterapia, como segue:

Radioterapia: 180 cGy/dia na dose total de 4500 cGy, início no D28.

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D4 e do D23 ao D25 de radioterapia.

Folinato de cálcio: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D4 e do D23 ao D25 de radioterapia.

Quimiorradioterapia é seguida de 2 ciclos de quimioterapia que é administrada no intervalo de 1 mês:

Fluoruracila: 425 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Folinato de cálcio: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

### **Potencial Emetogênico:** baixo.

Macdonald JS, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone, for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.

#### **2. ECF (MAGIC Trial)**

Epirrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Cisplatina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Fluoruracila: 200 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D21.

Repetir o ciclo a cada 21 dias no total de 3 ciclos.

Seguido de esofagectomia e, então, quimioterapia adjuvante (idem pré-operatória) em pacientes que obtiveram remoção total da doença com margens negativas.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Cunningham D, et al; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11.

### 3. Cisplatina + Fluoruracila

Quimioterapia pré-operatória de 2 - 3 ciclos, pós-operatório de 3 - 4 ciclos, total de 6 ciclos).

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Fluoruracila: 800 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Ychou M, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1715.

## Tratamento na Doença Metastática

### 4. DCF

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Cisplatina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 - 3 horas no D1.

Fluoruracila: 750 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínua do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** moderado.

Van Cutsem E, et al; Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4991.

### 5. DCF + Bevacizumabe

Ácido folínico: 400 mg/m<sup>2</sup> no D1.

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup>/dia IV em bôlus, seguido de 1000 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D2 em infusão contínua.

Docetaxel: 40 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Bevacizumabe: 10 mg/kg no D1.

Cisplatina: 40 mg/m<sup>2</sup> no D3.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** moderado.

Shah MA, et al; Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil With Bevacizumab in Patients With Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 29:868-874.

### 6. Cisplatina + Fluoruracila

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV acima de 1 - 3 horas no D1.

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Van Cutsem E, et al; Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4991.

### 7. ECF

Epirrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Cisplatina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Fluoruracila: 200 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua por 24 semanas.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Cunningham D, et al; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11.*

## 8. EOF

Epirrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Oxaliplatina: 130 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Fluoruracila: 200 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua por 24 semanas.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Cunningham D, et al; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358(1):36.*

## 9. ECX

Epirrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Cisplatina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Capecitabina: 625 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, continuamente.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Cunningham D, et al; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358(1):36.*

## 10. EOX

Epirrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Oxaliplatina: 130 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Capecitabina: 625 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, continuamente.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Cunningham D, et al; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358(1):36.*

## 11. Cisplatina + Irinotecano

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Irinotecano: 70 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D15.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Boku N, et al; Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. Lancet Oncol. 2009;10(11):1063.*

## 12. Cisplatina + Irinotecano + Bevacizumabe

Cisplatina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Irinotecano: 65 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Bevacizumabe: 15 mg/kg D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Shah MA, et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(33):5201

### 13. Docetaxel + Cisplatina

Docetaxel: 70 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Cisplatina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repita o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Shim HJ, et al. Phase II study of docetaxel and cisplatin chemotherapy in 5-fluorouracil/cisplatin pretreated esophageal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2010;33(6):624-8.

### 14. FOLFOX

Oxaliplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> em 2 horas no D1.

Folinato de cálcio: 400 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, em 2 horas.

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus no D1, seguido de:

Fluoruracila: 3000 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo por 46 horas D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Louvet C, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol.* 2002;20(23):4543. Martin M, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-2313.

### 15. XELOX

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.

Oxaliplatina: 130 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Obs.:** pode-se diminuir a dose da capecitabina para 850 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, e a dose da oxaliplatina para 100 mg/m<sup>2</sup> IV para reduzir o risco de toxicidade sem comprometimento da eficácia clínica.

Park YH, et al. A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer.* 2006;94(7):959.

### 16. Trastuzumabe + Cisplatina + Fluoropirimidina (TOGA trial)

Trastuzumabe: 8 mg/kg IV dose de ataque, seguido de 6 mg/kg D1.

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> 2 vezes ao dia, do D1 ao D14.

ou

Fluoropirimidina: 800 mg/m<sup>2</sup> IV contínua no D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Bang YJ, et al; Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687.

### 17. Irinotecano

Irinotecano: 150 mg/m<sup>2</sup> IV em de 90 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Kang JH, et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. *J Clin Oncol.* 2012 Mar;1513.

## 18. Docetaxel

Docetaxel: 60 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Pré-medicação deve ser administrada imediatamente antes da infusão de docetaxel e 12 horas após cada dose.

*Kang JH, et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. J Clin Oncol. 2012 Mar;1513.*

## 19. Paclitaxel

Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora.

Repetir o ciclo a cada semana.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

*D. H. Ilson, et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. Annals of Oncology 2007;18: 898–902.*

## 20. Capecitabina

Capecitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, nos dias D1 a D14.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 8 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Obs.:** a dose pode diminuir para 850 - 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, nos D1 a D14, para reduzir o risco de toxicidade sem comprometer a eficácia clínica.

*Hong YS, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. Ann Oncol. 2004;15(9):1344.*

## 21. Fluoruracila

Fluoruracila: 500 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Ajani JA, et al. Multinational randomized trial of docetaxel cisplatin with or without 5-fluorouracil in patients with advanced gastric or GE junction adenocarcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;20:165a (abstract 657)*

# 7. HEPATOCARCINOMA

## 1. GEMOX

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Oxaliplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Taieb J, et al: Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules. Cancer 2003;98:2664-2670.*

## 2. Sorafenibe

Sorafenibe: 400 mg VO 2 vezes ao dia.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Llovet JM, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-390.*

### 3. Doxorrubicina

Doxorrubicina: 20 - 30 mg/m<sup>2</sup> IV.

Repetir o ciclo a cada semana.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Venook AP, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? J Clin Oncol 1994;12:1323-1334.*

### 4. Cisplatina

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada semana.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Okada S, et al. A phase 2 study of cisplatin in patients with hepato-cellular carcinoma. Oncology 1993;50:22-26.*

### 5. Capecitabina

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia do D1 ao D14.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Recomendação:** a dose pode ser reduzida para 825 - 900 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D14. Esta redução da dose pode diminuir o risco de toxicidade sem comprometimento da eficácia clínica.

*Patt YZ, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. Cancer 2004;101:578-586.*

## III. CÂNCER DO TRATO RESPIRATÓRIO

### 1. PULMÃO DE CÉLULAS NÃO-PEQUENAS

#### Tratamento Adjuvante

#### 1. Paclitaxel + Carboplatina

Paclitaxel: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

*Strauss GM, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol. 2008; 26(31):5043.*

#### 2. Vinorelbina + Cisplatina

Vinorelbina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 16 semanas.

Cisplatina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Repetir a cisplatina a cada 28 dias, no total de 4 ciclos.

ou

Vinorelbina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 16 semanas.

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir a cisplatina a cada 28 dias, no total de 4 ciclos.

ou

Vinorelbina: 25 - 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Cisplatina: 75 - 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o esquema a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Winton T, et al. *Vinorelbine plus cisplatin versus observation in resected non-small cell lung cancer.* *N Engl J Med* 2005;352:2589-2597. Douillard JY, et al. *Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial.* *Lancet Oncol* 2006;7(9):719-727. Gebbia V, et al; Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Cisplatin plus weekly vinorelbine versus cisplatin plus vinorelbine on days 1 and 8 in advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized phase III trial of the G.O.I.M. (Gruppo Oncologico Italia Meridionale).* *Lung Cancer.* 2008 Sep;61(3):369-77.

### 3. Vimblastina + Cisplatina

Vimblastina: 4 mg/m<sup>2</sup> no D1, D8, D15 e D28. Após o D43, repetir o ciclo a cada 2 semanas até a última administração de cisplatina.

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir a cisplatina a cada 21 dias, no total de 4 ciclos (D1, D22, D43 e D64).

**Potencial Emetogênico:** alto para cisplatina e mínimo para vimblastina.

Arriagada R, et al. *The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer.* *N Engl J Med* 2004;350:351-60.

### 4. Etoposídeo + Cisplatina

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3 com cada administração de cisplatina.

Cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Arriagada R, et al. *The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer.* *N Engl J Med* 2004;350:351-60.

### 5. Gencitabina + Cisplatina

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D8.

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir a cisplatina cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto no D1 e baixo no D8.

Ohe Y, et al. *Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan.* *Ann Oncol* 2007;18:317-323. Epub 2006 Nov 1.

### 6. Cisplatina + Pemetrexede

Cisplatina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Pemetrexede: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Obs.:** ácido fólico 350 - 1000 mcg VO por dia, iniciando uma semana antes da terapia e vitamina B12 1000 mcg IM, começando 1 - 2 semanas antes da primeira dose da terapia e repetir a cada 9 semanas.

Kreuter M, et al. *Trial on refinement of early stage non-small cell lung cancer. Adjuvant chemotherapy with pemetrexed and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin: the TREAT protocol.* *BMC Cancer.* 2007 May 8;7:77.

### 7. Carboplatina + Pemetrexede

Carboplatina: AUC de 5 IV no D1.

Pemetrexede: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Obs.:** ácido fólico 350 - 1000 mcg VO por dia, iniciando uma semana antes da terapia e vitamina B12 1000 mcg IM, começando 1 - 2 semanas antes da primeira dose da terapia e repetir a cada 9 semanas.

*Xu Y, et al. Concomitant chemoradiotherapy using pemetrexed and carboplatin for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results of a phase II study. Lung Cancer. 2011;72(3):327-32.*

## Quimiorradioterapia

### 8. Carboplatina + Paclitaxel

Carboplatina: AUC de 2, IV no D1.

Paclitaxel: 50 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1, D8, D15, D22, D29 e D36 concomitantemente à radioterapia: 1,2 Gy 2 vezes ao dia (dose total de 69,6 Gy).

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

**Obs.:** após 3 semanas do término da radioterapia, ciclos de consolidação:

Paclitaxel: 200 mg/m<sup>2</sup> IV.

Carboplatina: AUC 6 IV.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 2 ciclos.

*Choy H, et al. A phase II study of paclitaxel, carboplatin, and hyperfractionated radiation therapy for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer (a Vanderbilt Cancer Center Affiliate Network Study). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47(4):931-7.*

### 9. Etoposídeo + Cisplatina

Etoposídeo: 50 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5 e do D29 ao D33.

Cisplatina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8, D29 e D36.

Radioterapia: 1,8 Gy frações diárias (dose total de 45 Gy).

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Obs.:** após cirurgia, fazer quimioterapia de consolidação com 2 ciclos.

*Albain KS, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet. 2009;374(9687):379-86.*

### 10. Carboplatina + Pemetrexede

Carboplatina: AUC de 5, IV no D1.

Pemetrexede: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Radioterapia: 2 Gy/dia, 5 dias por semana (dose total de 64 - 68 Gy) do D1 ao D45.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Obs.:** após radioterapia, fazer terapia de consolidação com 3 ciclos.

*Hak Choy, et al. Phase II study of pemetrexed (P) plus carboplatin (Cb) or cisplatin (C) with concurrent radiation therapy followed by pemetrexed consolidation in patients (pts) with favorable-prognosis inoperable stage IIIA/B non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2012;30: (suppl; abstr 7002).*

### 11. Quimiorradioterapia (SWOG S9504)

Cisplatina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8, D29 e D36.

Etoposídeo: 50 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5 e do D29 ao D33

Radioterapia concomitante: 1,8 Gy/dia D1 ao D5 por cinco semanas com início dentro de 24 horas do primeiro dia da quimioterapia (45 Gy), seguido de boost de 2 Gy por 8 dias (dose total de 61 Gy).

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Obs.:** iniciar consolidação 4 a 6 semanas após a quimiorradioterapia com docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 3 semanas no ciclo 1, com escalonamento para 100 mg/m<sup>2</sup> nos ciclos 2 e 3 na ausência de toxicidade.

Gandara DR, et al. Consolidation Docetaxel After Concurrent Chemoradiotherapy in Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: Phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol*, 2003; 21(10): 2004-2010.

## Tratamento na Doença Metastática

### 12. Carboplatina + Paclitaxel

Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.

Paclitaxel: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

ou

Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.

Paclitaxel: 90 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

Sandler A, et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Eng J Med* 2006; 355 (24):2542-2550. Quoix E, et al. Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9796):1079-88.

### 13. Carboplatina + Paclitaxel + Bevacizumabe

Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.

Paclitaxel: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Bevacizumabe: 15 mg/kg IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

**Obs.:** após 6 ciclos, pacientes que não apresentaram progressão seguem com bevacizumabe até progressão ou toxicidade inaceitável.

Sandler AB, et al. Randomized phase III/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (c) with or without bevacizumab (NSC #704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. (NSCLC): an Eastern cooperative Oncology Group (ECOG) trial – E 4599. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.

### 14. Gencitabina + Cisplatina + Bevacizumabe

Gencitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Bevacizumabe: 7,5 ou 15 mg/kg IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto no D1 e baixo no D8.

Reck M, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1227.

### 15. Vinorelbina + Cisplatina + Cetuximabe

Vinorelbina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Cetuximabe: 400 mg/m<sup>2</sup> dose inicial, seguida de 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto no D1 e mínimo no D8.

**Potencial Anafilático:** moderado com cetuximabe.

Pirker R, et al, FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373(9674):1525.

### 16. Cisplatina + Pemetrexede

Cisplatina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Pemetrexede: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Obs.:** ácido fólico 350 - 1000 mcg VO por dia, iniciando uma semana antes da terapia e vitamina B12 1000 mcg IM, começando 1 - 2 semanas antes da primeira dose da terapia e repetir a cada 3 ciclos.

Scagliotti GV, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543-3551.

### 17. Carboplatina + Pemetrexede

Carboplatina: AUC de 5, IV no D1.

Pemetrexede: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Obs.:** ácido fólico 350 - 1000 mcg VO por dia, iniciando uma semana antes da terapia e vitamina B12 1000 mcg IM, começando 1 - 2 semanas antes da primeira dose da terapia e repetir a cada 3 ciclos.

Gronberg, BH; et al. Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:3217-3224.

### 18. Paclitaxel + Cisplatina

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** alto.

Giaccone G, et al. Randomized study of paclitaxel cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of cancer. Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2133-2141.

### 19. Docetaxel + Carboplatina

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Fossella F, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: the TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016-3024.

### 20. Docetaxel + Cisplatina

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Cisplatina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Fossella F et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus

### 21. Docetaxel + Gencitabina

Docetaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D8.

Gencitabina: 1100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Obs.:** suporte com filgrastim é necessário do D9 ao D15.

Georgoulas V, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer : a randomized multicentre trial. *Lancet* 2001;357:1478-1484.

### 22. Gencitabina + Cisplatina

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8 e D15.

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

ou

Gencitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Cisplatina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto no D1 e baixo para D8 e D15.

Scagliotti GV, et al Phase III study comparing cisplatin plus gencitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-51. Schiller JH, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98. Abratt RP, et al. Weekly Gemcitabine With Monthly Cisplatin: Effective Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer *J Clin Oncol* 1997;15: 744-749

### 23. Gencitabina + Carboplatina

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Carboplatina: AUC de 5, IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado no D1 e baixo no D8.

Gronberg, et al. Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:3217-3224.

### 24. Gencitabina + Vinorelbina

Vinorelbina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Gencitabina: 1200 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

ou

Vinorelbina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, administrada antes da gencitabina.

Gencitabina: 900 mg/m<sup>2</sup> IV em 90 minutos no D1, D8 e D15.

Repetir o esquema a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Frasci G, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2529-2536. Herbst R S, et al. The Novel and Effective Nonplatinum, Nontaxane Combination of Gemcitabine and Vinorelbine in Advanced Nonsmall Cell Lung Carcinoma. *Cancer* 2002;95:340.

### 25. Vinorelbina + Cisplatina

Vinorelbina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8, D15 e D22.

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto no D1 e mínimo no D8, D15 e D22.

Fossella F, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: the TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3016-3024.

## 26. Vinorelbina + Carboplatina

Vinorelbina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Carboplatina: AUC 6, IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado no D1.

Cremonesi M, et al. Vinorelbine and carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer: a monoinstitutional phase II study. *Oncology*. 2003;64(2):97-101.

## 27. Paclitaxel

Paclitaxel: 225 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

ou

Paclitaxel: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

Lelenbaum RC, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: the Cancer and Leukemia Group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005;23:190-196. Ranson M, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(13):1074.

## 28. Docetaxel

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

ou

Docetaxel: 35 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

ou

Docetaxel: 60 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Recomendação:** deve ser administrada imediatamente antes da infusão de docetaxel e 12 horas após cada dose.

Shepherd FA, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2095. Schuette W, et al. Phase III Study of Second-Line Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Weekly Compared With 3-Weekly Docetaxel. *J Clin Oncol* 2005;23: 8389. Kudoh S, et al. Phase III Study of Docetaxel Compared With Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non Small-Cell Lung Cancer: Results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006;24: 3657.

## 29. Pemetrexede

Pemetrexede: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Obs. 1:** ácido fólico 350 - 1000 mcg VO por dia, iniciando uma semana antes da terapia e vitamina B12 1000 mcg IM, começando 1 - 2 semanas antes da primeira dose da terapia e repetir a cada 3 ciclos.

**Obs. 2:** usar apenas em histologia não escamosa e pode ser usado como manutenção após esquemas baseados em platina.

Hanna N, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597. Ciuleanu TE. et al Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: A phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26: abstr 8011.

### 30. Pemetrexede (Manutenção)

Para NSCLC não escamosa: pacientes que não progrediram durante indução com cisplatina e pemetrexede podem continuar o tratamento de manutenção com:

Pemetrexede: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias até progressão da doença.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Ciuleanu T, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374(9699):1432.

### 31. Gencitabina

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Manegold C, et al. Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: early results of a randomized phase II study in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1997;8:525-529.

### 32. Vinorelbina

Vinorelbina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente.

ou

Vinorelbina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

**Obs.:** preferência para pacientes idosos e com baixa capacidade funcional.

Furus K, et al. Randomized study of vinorelbine (VRB) versus vindesine (VDS) in previously untreated stage IIIB or IV non-small cell lung Cancer Cooperative Study Group. *Ann Oncol* 1996;7:815-820. Gridelli C, et al. Elvis: Effects of Vinorelbine on Quality of Life and Survival of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:66-72.

### 33. Erlotinibe

Erlotinibe: 150 mg VO/dia até progressão.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Obs.:** os subgrupos clínicos com maiores respostas eram não fumantes, histologia adenocarcinoma, orientais, sexo feminino. Se possível, testar mutação do EGFR (pacientes com mutações têm alta taxa de resposta).

Shepherd FA, et al. A randomized placebo controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st and 2nd-line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) trial. *N Engl J Med* 2005;353:123.

### 34. Gefitinibe

Gefitinibe: 250 mg/m<sup>2</sup> VO diariamente.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Mok TS, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947.

### 35. Crizotinibe (NSCLC ALK-positivo)

Crizotinibe: 250 mg VO 2 vezes ao dia, diariamente, em regime contínuo até progressão da doença ou eventos adversos intoleráveis.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Shaw A T, et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls. *J Clin Oncol* 2011; 29: (suppl; abstr 7507).

### 36. Docetaxel + Bevacizumabe

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Bevacizumabe: 15 mg/kg IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias até progressão da doença.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Herbst R. S. et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4743.

## 2. PULMÃO DE PEQUENAS CÉLULAS

### Doença Limitada

#### 1. EP + Radioterapia

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir a cada 28 dias, no total de 4 ciclos, concomitantemente à radioterapia (início D2 do primeiro ciclo).

**Potencial Emetogênico:** alto.

Takada M. et al. Phase III Study of Concurrent Versus Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination With Cisplatin and Etoposide for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054.

#### 2. CAV seguido de EP + Radioterapia

Ciclofosfamida: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Vincristina: 1 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 (máximo 2 mg).

3 semanas após CAV, administrar EP.

Alternar CAV e EP a cada 3 semanas.

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV do D22 ao D24.

Cisplatina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV no D22.

Iniciar radioterapia torácica 20 - 30 Gy concomitante ao EP.

**Potencial Emetogênico:** alto para CAV e moderado para EP.

**Obs.:** considerar radioterapia de crânio total após término do tratamento.

Murray N. et al. Abbreviated treatment for elderly, infirm or noncompliant patients with limited-stage smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3323.

### Doença Extensa

#### 3. Paclitaxel + Carboplatina

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas.

Carboplatina: AUC de 7, IV em 30 minutos.

Repetir o ciclo a cada 3 semanas, no total de 5 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

Groen H J M, et al. Paclitaxel and Carboplatin in the treatment of Small-Cell Lung Cancer Patients Resistant to Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Etoposide: a Non-Cross-Resistant Schedule. *J Clin Oncol* 1999;17:927-932.

#### 4. Etoposídeo + Cisplatina

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

ou

Etoposídeo: 120 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, seguido de:

Etoposídeo: 240 mg/m<sup>2</sup> VO no D2 e D3.

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Ilhe DC, et al. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2022-2034.

Baka S, et al. Phase III randomised trial of doxorubicin-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy in small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2008;99: 442.

#### 5. Etoposídeo + Carboplatina

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Carboplatina: AUC de 5, IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Socinski M A, et al. Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Etoposide Plus Carboplatin in Chemotherapy-Naive Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:4787.

#### 6. Cisplatina + Irinotecano

Cisplatina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Irinotecano: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Noda K, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.

#### 7. Carboplatina + Irinotecano

Carboplatina: AUC de 4, IV no D1.

Irinotecano: 175 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Hermes A, et al. Irinotecan Plus Carboplatin Versus Oral Etoposide Plus Carboplatin in Extensive Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2008;26: 4261.

#### 8. Carboplatina + Paclitaxel

Paclitaxel: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.

ou

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Carboplatina: AUC de 7, IV em 30 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

Baka S, et al. Randomized phase III study of carboplatin and paclitaxel versus vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in intermediate and poor prognosis small cell lung cancer: Preliminary

results. *J Clin Oncol* 2006;24: abstr 7059. Groen HJM, et al. Paclitaxel and Carboplatin in the treatment of Small-Cell Lung Cancer Patients Resistant to Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Etoposide: a Non-Cross-Resistant Schedule. *J Clin Oncol* 1999;17:927-932.

## 9. CAE

Ciclofosfamida: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Etoposídeo: 120 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e 240 mg/m<sup>2</sup> VO no D2 e D3.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Baka S. et al. Phase III randomised trial of doxorubicin-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy in small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2008;99:442.

## 10. Etoposídeo

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Souhami R L, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(8):577-80.

## 11. Paclitaxel

Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 6 semanas, em ciclos de 8 semanas.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

Yamamoto N, et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2006;26(1B):777-81.

## 12. Topotecana

Topotecana: 4 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente em 30 minutos.

ou

Topotecana: 2,3 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D5.

ou

Topotecana: 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Shipley D. L. et al. Topotecan: Weekly intravenous (IV) schedule similar to standard 5-day IV schedule as second-line therapy for relapsed small cell lung cancer (SCLC). A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *J Clin Oncol* 2006;24: abstr 7083. Mary E.R. et al. Phase III Trial Comparing Supportive Care Alone With Supportive Care With Oral Topotecan in Patients With Relapsed Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24: 5441. Eckardt JR, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2086-92.

# 3. MESOTELIOMA MALIGNO

## 1. Pemetrexede

Pemetrexede: 500 mg/m<sup>2</sup> IV em 10 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Recomendações:** iniciar pré-medicação 1 dia antes da QT. Suplementação

(para reduzir toxicidade da droga) com ácido fólico 1 mg/dia VO iniciando 7 dias antes da administração de pemetrexede, mantendo durante todo o tratamento e até 21 dias após a última dose; vitamina B12 1000 mcg IM dose única 1 semana antes do início do tratamento, repetindo a cada 3 ciclos de pemetrexede.

Taylor, P et al. Single-Agent Pemetrexed for Chemo-naïve and Pretreated Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Results of an International Expanded Access Program. *Journal of Thoracic Oncology*, 2008;3:764-771. Jassem, J et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2008; 26:1698-1704.

## 2. Vinorelbina

Vinorelbina: 30 mg/m<sup>2</sup> (máximo 60 mg) IV em 10 minutos no D1 semanalmente durante 6 ou 12 semanas (com intervalo de 2 semanas entre a 6<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> dose).

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Stebbing, J, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2009; 63:94-7. Muers MF, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008; 371:1685-1694.

## 3. Gecitabina + Cisplatina

Gecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos no D1, D8 e D15.

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

ou

Gecitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos no D1 e D8, seguido de:

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Nowak AK, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002;87:491-496. Van Haarst J MW, et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2002;86:342-345.

## 4. Gecitabina + Carboplatina

Gecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos no D1, D8 e D15.

Carboplatina: AUC de 5, IV em 30 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Favaretto AG, et al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicentric phase II study. *Cancer* 2003;97:2791-2797.

## 5. Pemetrexede + Cisplatina

Pemetrexede: 500 mg/m<sup>2</sup> IV em 10 minutos no D1.

Cisplatina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1, após 30 minutos da infusão de pemetrexede.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Recomendações:** ver orientações para manuseio do pemetrexede.

Vogelzang NJ, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-2644.

## 6. Gecitabina + Vinorelbina

Gecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Vinorelbina: 25 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Zucali PA, et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer*. 2008;112(7):1555-61.

**7. Pemetrexede + Gemcitabina**

Pemetrexede: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D8.

Gemcitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Recomendações:** ácido fólico 350 - 1000 mcg VO/dia com início 1 - 2 semanas anteriores à terapia. Vitamina B12 1000 mcg IM com início 1 - 2 semanas anteriores à primeira dose da terapia e repetido a cada 3 ciclos.

Simon GR, et al. Pemetrexed plus gemcitabine as first-line chemotherapy for patients with peritoneal mesothelioma: final report of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3567-72.

**8. Pemetrexede + Carboplatina**

Pemetrexede: 500 mg/m<sup>2</sup> IV em 10 minutos no D1.

Carboplatina: AUC de 5, IV em 30 minutos no D1 após 30 minutos da infusão de pemetrexede.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Recomendações:** ver orientações para manuseio do pemetrexede. Não fazer uso de aspirina e AINE 2 dias antes e até 2 dias após QT.

Ceresoli G L, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24:1443-1448.

**9. Gemcitabina + Oxaliplatina**

Gemcitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos no D1 e D8.

Oxaliplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1 e D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Schutte W, et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer*. 2003;4(5):294.

**10. Doxorrubicina Lipossomal**

Doxorrubicina lipossomal: 55 mg/m<sup>2</sup> no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Skubitz K M, et al. Phase II trial of pegylated-liposomal doxorubicin (Doxil) in mesothelioma. *Cancer Invest*. 2002;20(5-6):693.

## IV. CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

### 1. CABEÇA E PESCOÇO

**1. TIP**

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Cisplatina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ifosfamida: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas do D1 ao D3.

Mesna: 400 mg/m<sup>2</sup> IV antes da ifosfamida e 200 mg/m<sup>2</sup> IV 4 horas após o início da infusão da ifosfamida

Repetir o ciclo a cada 21 - 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** alto.

*Shin D S, et al. Phase II trial of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 1998;16:1325-1330.*

## 2.TPF

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D4.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Posner MR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med. 2007;357(17):1705-15.*

## 3.TIC

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Ifosfamida: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas do D1 ao D3.

Mesna: 400 mg/m<sup>2</sup> IV antes da ifosfamida e 200 mg/m<sup>2</sup> IV 4 horas após o início da infusão da ifosfamida

Carboplatina: AUC de 6, IV em 30 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 - 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

*Shin DM, et al. Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Cancer. 2001;91(7):1316-23.*

## 4. Paclitaxel + Carboplatina

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Carboplatina: AUC de 5, IV no D1

ou

Paclitaxel: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Carboplatina: AUC de 6, IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

*Ferrari D, et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel for recurrent or metastatic head and neck cancer. Anticancer Drugs. 2009; 20(3):185-90. Clark JI, et al. Phase II evaluation of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced head and neck carcinoma. Cancer. 2001;92(9):2334-40.*

## 5. Paclitaxel + Cisplatina

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Cisplatina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Filgrastim: 5 mcg/kg/dia SC do D4 ao D10.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo no D1 e alto no D2.

**Potencial Anafilático:** alto no D1 e baixo no D2.

*Hitt R, et al. A phase III study of paclitaxel plus cisplatin as first-line therapy for head and neck cancer. Semin Oncol 1995;22 (Suppl 15):50-54.*

## 6. Cisplatina + Fluoruracila

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 - 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Posner MR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med. 2007;357(17):1705-15.*

## 7. Cisplatina + Vinorelbina

Vinorelbina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto no D1 e mínimo no D8.

*Gebbia V, et al. Vinorelbine plus cisplatin in recurrent or previously untreated unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. Am J Clin Oncol 1995;18:293-296.*

## 8. Docetaxel

Docetaxel: 40 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora semanal.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Guardiola E, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. Eur J Cancer. 2004;40(14):2071.*

## 9. Paclitaxel

Paclitaxel: 250 mg/m<sup>2</sup> IV em 24 horas no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

ou

Paclitaxel: 137 - 175 mg/m<sup>2</sup> IV durante 3 horas no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

*Forastiere A A, et al. Current and future trials of taxol (paclitaxel) in head and neck cancer. Amm Oncol 1994;5 (Suppl 6):51-54.*

## 10. Metotrexato

Metotrexato: 40 mg/m<sup>2</sup> IV ou IM semanalmente.

**Potencial Emetogênico:** baixo quando IV.

*Guardiola E, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. Eur J Cancer. 2004;40(14):2071.*

## 11. Vinorelbina

Vinorelbina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

*Degardin M, et al. An EORTC-ECSCG phase II study of vinorelbine in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 1998;9:1103-1107.*

## 12. Platina + Fluoruracila + Cetuximabe

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1

ou

Carboplatina: AUC 5, IV em 1 hora no D1.

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV ou IC no D1 ao D4.

Cetuximabe: 400 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas dose de ataque, seguido de 250 mg/m<sup>2</sup>

de cetuximabe, IV em 1 hora semanal.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Vermorken JB, et al. *Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008;359(11):1116.*

### 13. Gencitabina

Gencitabina: 800 mg/m<sup>2</sup> IV dose inicial, seguido de 1250 mg/m<sup>2</sup> IV semanal por 21 dias a cada 4 semanas.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Catimel G, et al. *A phase II study of Gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. Ann Oncol. 1994;5(6):543-7.*

## Quimiorradioterapia

### 14. Cetuximabe + Radioterapia

Cetuximabe: 400 mg/m<sup>2</sup> IV como dose ataque uma semana antes da RT, seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente.

Radioterapia: 200 cGy/dia durante 5 dias por semana (dose total de 7000 cGy), Cetuximabe é administrado concomitante à radioterapia.

**Potencial Emetogênico:** mínimo com cetuximabe.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

**Potencial Anafilático:** moderado com cetuximabe.

Bonner JA, et al. *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006;354(6):567-78.*

### 15. Indução com TPF + Carboplatina + Radioterapia

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D4.

Repetir o ciclo a cada 21 dias no total de 3 ciclos, seguidos de:

Carboplatina: AUC 1,5 IV semanalmente por 7 semanas durante a RT.

Radioterapia: tumor primário: 2 Gy por fração, 5 dias por semana (dose total de 70 a 74 Gy) do D22 ao D56.

Ao final da quimiorradioterapia, é indicada ressecção cirúrgica.

**Potencial Emetogênico:** alto com cisplatina. Moderado com carboplatina.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

Posner MR, et al. *Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med. 2007;357(17):1705-15.*

### 16. CisFU-RT - Preservação da Laringe

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínua do D1 ao D5.

Radioterapia: 6600 - 7600 cGy em frações de 180 - 200 cGy.

Repetir o ciclo a cada 21 dias. no total de 3 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

Veterans Affairs Laryngeal cancer Study Group. *Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 1991;324:1685-1690.*

### 17. Cisplatina + Radioterapia concomitante para a preservação da laringe

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D22 e D43.

Radioterapia: 7000 cGy em frações de 200 cGy.

Administrar cisplatina concomitantemente à radioterapia.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

*Forastiere A A, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003;349:2091-2098.*

### 18. Quimioterapia + Radioterapia para câncer de nasofaringe

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D22 e D43 durante radioterapia.

Radioterapia: dose total de 7000 cGy em frações de 180 - 200 cGy.

Quando completar a quimioterapia com radioterapia, seguir quimioterapia:

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínuo do D1 ao D4.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 3 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

*Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer; phase III randomized intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998;16:1310-1317.*

### 19. Paclitaxel + Cisplatina + Fluoruracila

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Fluoruracila: 500 mg/m<sup>2</sup> IV ou IC do D2 ao D6.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.

Paciente com resposta positiva:

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D22 e D43.

Radioterapia: 35 frações de 2 Gy (dose total de 70 Gy).

Cisplatina concomitantemente à radioterapia.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

*Hitt R, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol. 2005;23(34):8636-45.*

### 20. Paclitaxel + Cisplatina

Paclitaxel: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Cisplatina: 15 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Concomitante à:

Radioterapia: 1,5 Gy por fração 2 vezes por dia, 5 dias por semana.

Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

**Potencial Anafilático:** alto.

*Langer J C, et al. Phase II Study of Low-Dose Paclitaxel and Cisplatin in Combination With Split-Course Concomitant Twice-Daily Reirradiation in Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. J Clin Oncol 2007; 25:4800-4805.*

### 21. Cisplatina + Docetaxel

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Cisplatina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 2 ciclos.

Seguido de:

Cisplatina: 40 mg/m<sup>2</sup> IV semanal, concomitante à radioterapia

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

Hui EP, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):242-9.

## 2. TIROIDE

### 1. Doxorubicina + Cisplatina

Doxorubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Cisplatina: 40 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Shimaoka K, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56:2155-2160.

### 2. Doxorubicina + Cisplatina seguidos de RT hiperfracionada

Doxorubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Cisplatina: 120 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, repetir o ciclo a cada 28 dias.

ou

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, repetir o ciclo a cada 21 dias.

Realizar 2 ciclos seguidos da RT hiperfracionada, seguida de mais 4 ciclos de quimioterapia.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Crevoisier R, et al. Combined Treatment of Anaplastic Thyroid Carcinoma with Surgery, Chemotherapy and Hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1137-1143.

### 3. Doxorubicina concomitante à RT hiperfracionada

Doxorubicina: 20 mg/m<sup>2</sup>/semana IV antes da primeira sessão de radioterapia.

Radioterapia: 1,3 Gy por 5 dias por semana (dose total de 30 Gy).

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Tennvall J, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *British Journal of Cancer* 2002; 86: 1848 - 1853.

### 4. Doxorubicina

Doxorubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Shimaoka K, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer*. 1985;56(9):2155-60.

### 5. Sorafenibe

Sorafenibe: 400 mg VO 2 vezes ao dia contínuo.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Gupta-Abramson V, et al. Phase II Trial of Sorafenib in Advanced Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4714.

## 6. Imatinibe

Imatinibe: 400 mg VO 2 vezes ao dia contínuo.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Não é necessário o uso de antieméticos diariamente.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Ha HT, et al. Phase II trial evaluating imatinib (I) in patients (pts) with anaplastic thyroid carcinoma (ATC). *J Clin Oncol* 2009; 27: abstr 6057.

## 7. Sunitinibe

Sunitinibe: 37,5 mg/dia VO durante 4 semanas.

Repetir o ciclo a cada 6 semanas.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Carr, L, et al. Phase II trial of continuous dosing of sunitinib in advanced, FDG-PET avid, medullary thyroid carcinoma (MTC) and well-differentiated thyroid cancer (WDTC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2009; 27:6056.

## 8. Pazopanibe

Pazopanibe: 800 mg/dia VO, diariamente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Bible KC, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):962.

## 9. Vandetanibe

Vandetanibe: 300 mg/dia VO, diariamente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Wells SA Jr, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):767-72.

# 3. TIMOMA

## 1. CAP

Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Cisplatina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Loehrer PJ, et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1994;12:1164-1168.

## 2. Cisplatina + Etoposídeo

Cisplatina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Etoposídeo: 120 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Giaccone G, et al. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:814-820.

### 3. CAPP

Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Doxorrubicina: 20 mg/m<sup>2</sup>/dia IV do D1 ao D3 (total de 60 mg/m<sup>2</sup>).

Cisplatina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Prednisona: 100 mg VO/dia do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Kim ES, et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. Lung Câncer 2004;44:369-379.*

### 4. Cisplatina + Epirrubicina + Etoposídeo

Cisplatina: 75 - 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Epirrubicina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Etoposídeo: 120 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D3 e D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Recomendações:** filgrastim (G-CSF) é recomendado como suporte.

*Venuta F, et al. Multimodality Treatment of Thymoma: A Prospective Study. Ann Thorac Surg 1997;64:1585-1591.*

### 5. ADOC

Cisplatina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Doxorrubicina: 40 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Vincristina: 0,6 mg/m<sup>2</sup> IV no D3.

Ciclofosfamida: 700 mg/m<sup>2</sup> IV no D4.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** baixo.

*Fornastero A, et al. Chemotherapy for invasive thymoma. Cancer 1991;68:30-33.*

### 6. VIP

Etoposídeo: 75 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D4.

Ifosfamida: 1200 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D4.

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D4.

Mesna: 240 mg/m<sup>2</sup> IV antes da primeira dose de ifosfamida, seguido de 4 e 8 horas após do D1 ao D4.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Recomendação:** suporte com 5 mcg/kg/dia do D5 ao D15.

*Loehrer PJ Sr, Jirutek M, Aisner S, et al. Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial. Cancer. 2001;91(11):2010-5.*

## V. TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

### Terapia Adjuvante

#### 1. PCV

Lomustina: 110 mg/m<sup>2</sup> VO no D1.

Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV no D8 e no D29.

Procarbazina: 60 mg/m<sup>2</sup> VO do D8 ao D21.

ou

Procarbazina: 75 mg/m<sup>2</sup> VO do D8 ao D21.

**Potencial Emetogênico:** moderado a alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Van Den Bent, et al. Long-term follow-up results of EORTC 26951: A randomized phase III study on adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors (AOD). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 2). Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol.* 1994;12(10):2013.

## 2. BCNU (Carmustina)

Carmustina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Repetir o ciclo a cada 6 - 8 semanas.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Stewart L A, et al. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet.* 2002;359(9311):1011-8.

## 3. Temozolamida + Bevacizumabe + Radioterapia

Temozolamida: 75 mg/m<sup>2</sup> VO diariamente, concomitantemente à radioterapia.

Radioterapia: 30 frações de 2,0 (dose total de 60 Gy).

Bevacizumabe: 10 mg/kg IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Obs.:** administrar após término da radioterapia:

Temozolamida: 150 - 200 mg/m<sup>2</sup> VO no D1 e D5, a cada 28 dias (máximo de 24 ciclos).

Bevacizumabe: 10 mg/m<sup>2</sup> IV, a cada 14 dias até progressão.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Lai A, et al. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):142-8. Epub 2010 Dec 6.

## 4. Temozolomida + Radioterapia

Temozolomida: 75 mg/m<sup>2</sup> VO diariamente por 6 semanas concomitantemente à RT, seguido de 150 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D5. Se bem tolerado, aumentar a dose para 200 mg/m<sup>2</sup>.

Radioterapia: 200 cGy/dia por 5 dias por semana no total de 6 semanas.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 6 a 12 ciclos.

Para pacientes idosos (>70 anos):

RT isolada (40 Gy em 15 frações) em 21 dias.

Se houver restrição à RT, administrar:

Temozolomida isolada: 150 - 200 mg/m<sup>2</sup> VO, do D1 ao D5, a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Recomendações:** profilaxia de linfopenia com trimetoprima - sulfametoxazol em pacientes tratados com temozolomida, particularmente, quando concomitante à RT.

Stupp R, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Eng J Med* 2005;352:987-995. Roa W, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1583-8. Chinot OL, et al. Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in an elderly populations. *Cancer* 2004;100:2208.

## Tratamento na Doença Avançada

### 5. PCV

Lomustina: 130 mg/m<sup>2</sup> VO no D1.

Procarbazina: 75 mg/m<sup>2</sup> VO do D8 ao D21.

Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV no D8 e D29.

Repetir o ciclo a cada 8 semanas.

**Potencial Emetogênico:** moderado a alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Buckner JC, et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendrioglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. J Clin Oncol 2003;21:251-255.*

### 6. BCNU (Carmustina)

Carmustina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV semanal 3 vezes por ciclo.

Repetir o ciclo a cada 6 - 8 semanas.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Stewart L A, et al. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet. 2002;359(9311):1011-8.*

### 7. Procarbazina

Procarbazina: 125 mg/m<sup>2</sup>/dia VO contínuo por 28 dias (para paciente submetidos à quimioterapia prévia).

ou

Procarbazina: 150 mg/m<sup>2</sup>/dia VO contínuo por 28 dias (para pacientes não submetidos à quimioterapia prévia).

Repetir o ciclo a cada 56 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado a alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Yung A, et al. Randomized trial of temodal (TEM) vs. procarbazine (PCB) in glioblastoma multiforme (GBM) as first relapse. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:139a.*

### 8. Temozolomida

Temozolomida: 150 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

Se bem tolerado, pode aumentar a dose para 200 mg/m<sup>2</sup>.

**Potencial Emetogênico:** moderado a alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Yung A, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. J Clin Oncol 1999;17:2762-2777.*

### 9. Irinotecano

Irinotecano: 350 mg/m<sup>2</sup> IV acima de 90 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

ou

Irinotecano: 125 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 28 dias.

Repetir o ciclo a cada 6 semanas.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Raymond E, et al. Multicenter phase II study and pharmacokinetic analysis of irinotecan in chemotherapy-naïve patients with glioblastoma. Ann Oncol 2003;14:603-614. Friedman H, et al. Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. J Clin Oncol 1999;17:1516-1525.*

### 10. Temozolomida (caso não tenha sido usada inicialmente)

Temozolomida: 200 mg/m<sup>2</sup> VO, do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 28 dias até a progressão.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Yung W K A, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *British Journal of Cancer* 2000;83:588–593.

### 11. Temozolomida - tratamento prolongado

Para o caso de intervalo superior a 6 meses entre o último ciclo de temozolomida e o momento da nova recidiva ou interrupção do tratamento prévio por refratariedade.

Temozolomida: 50 mg/m<sup>2</sup> VO diariamente até progressão.

ou

Temozolomida: 100 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D28.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

ou

Temozolomida: 85 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D21.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Perry JR, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2051-7. Abacioglu U, et al. Efficacy of protracted dose-dense temozolomide in patients with recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol*. 2011;103(3):585-93. Berrocal A, et al. Extended-schedule dose-dense temozolomide in refractory gliomas. *J Neurooncol*. 2010;96(3):417-22.

### 12. Irinotecano + Bevacizumabe

Irinotecano: 125 mg/m<sup>2</sup> (340 mg/m<sup>2</sup> se paciente em terapia com indutores de enzima) IV em 90 minutos, no D1 e D15.

Bevacizumabe: 10 mg/kg IV no D1 e D15.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Kreisl TN, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(5):740-5.

### 13. Imatinibe + Hidroxiureia (após falha à Temozolomida e Irinotecano/Bevacizumabe)

Imatinibe: 400 mg VO/dia (500 mg VO 2 vezes ao dia para pacientes em terapia com fármacos anticonvulsivos indutores de enzima).

Hidroxiureia: 500 mg VO 2 vezes ao dia.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Desjardins A, et al. Phase II study of imatinib mesylate and hydroxyurea for recurrent grade III malignant gliomas. *J Neurooncol* 2007;83:53. Reardon DA, et al. Phase II Study of Imatinib Mesylate Plus Hydroxyurea in Adults With Recurrent Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol* 2005;23:36.

### 14. Carmustina + Irinotecano

Carmustina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 em 1 hora. Administrar 1 hora antes do irinotecano.

Irinotecano: 125 mg/m<sup>2</sup> (225 mg/m<sup>2</sup> se paciente em terapia com fármacos anticonvulsivos indutores de enzima) IV no D1, D8, D15 e D22.

ou

Irinotecano: 175 mg/m<sup>2</sup> semanalmente durante 4 semanas.

Repetir o ciclo a cada 6 semanas, no máximo por 8 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto no D1 e moderado no D8, D15 e D22.

Reardon D A, et al. Phase 2 trial of BCNU plus irinotecan in adults with malignant glioma. *Neuro Oncol*

2004;6:134. Brandes AA, et al. Second-Line Chemotherapy With Irinotecan Plus Carmustine in Glioblastoma Recurrent or Progressive After First-Line Temozolomide Chemotherapy: A Phase II Study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *J Clin Oncol* 2004;22:4779. Brandes A A, et al. Carmustine in Glioblastoma Recurrent or Progressive After First-Line Temozolomide Chemotherapy: A Phase II Study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *J Clin Oncol* 2004;22:4779. Reardon D A, et al. Phase 2 trial of BCNU plus irinotecan in adults with malignant glioma. *Neuro Oncol* 2004;6:134.

## VI. CÂNCER DO TRATO URINÁRIO

### 1. BEXIGA

#### Tratamento Neoadjuvante

##### 1. Paclitaxel + Gencitabina + Carboplatina

Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Gencitabina: 800 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Carboplatina: AUC 5, IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

**Recomendação:** após 3 ciclos de reestadiamento (TURBT) se ausência de doença clínica (acompanhamento ou cistectomia imediata); se doença residual, a cistectomia está indicada.

White RWV, et al. A Sequential Treatment Approach to Myoinvasive Urothelial Cancer: A Phase II Southwest Oncology Group Trial (S0219). *The Journal of Urology*: 2009;181;2480-2481.

##### 2. Cisplatina + Radioterapia (RTOG protocolo 89-03)

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 aplicações na 1° e 4° semana da radioterapia.

Radioterapia: dose total de 40 Gy em frações de 180 cGy.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção, náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

**Recomendação:** após 4 semanas do término da radioterapia, reestadiamento é recomendado. Se resposta clínica completa, 1 ciclo adicional de cisplatina de 100 mg/m<sup>2</sup> + boost de 25 Gy é recomendado para consolidação. Se doença residual, indicar cistectomia.

Shipley WU, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol*. 1999 ;17(4):1327-8.

##### 3. Doxorrubicina + Cisplatina (NORDIC I Trial)

Doxorrubicina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Cisplatina: 70 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 2 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Malmström PU, et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol*. 1996; 155(6):1903.

##### 4. Cisplatina + Metotrexato (NORDIC II Trial)

Radioterapia: 4 Gy, 5 dias por semana.

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Metotrexato: 250 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ácido folínico: 15 mg VO (total de 8 doses).

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação e agentes orais.

*Sherif A, et al. Neoadjuvant Cisplatinum Based Combination Chemotherapy in Patients with Invasive Bladder Cancer: A Combined Analysis of Two Nordic Studies. Eur Urol 2004;45:297-303.*

## 5. Gencitabina + Cisplatina

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D8.

Cisplatina: 70 mg/m<sup>2</sup> no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos com posterior cistectomia.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Dash A, et al. A role for neoadjuvant Gemcitabine plus Cisplatin in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the bladder: A Retrospective Experience. Câncer 2008;113(9): 2471-2477.*

## 6. MVAC

Metotrexato: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D15 e D22.

Vimblastina: 3 mg/m<sup>2</sup> IV no D2, D15 e D22.

Doxorrubicina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Cisplatina: 70 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 3 ciclos com programação de posterior cistectomia.

**Potencial Emetogênico:** alto no D2.

*Grossman BH, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer. N Engl J Méd 2003;349: 859-66.*

## 7. CMV + Radioterapia

Cisplatina: 70 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Metotrexato: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D15 e D22.

Vimblastina: 3 mg/m<sup>2</sup> IV no D2, D15 e D22.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 2 ciclos.

**Recomendação:** Radioterapia em uma dose total de 45 cGy em frações 180 cGy combinadas com cisplatina: 70 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D2 da radioterapia.

**Potencial Emetogênico:** alto com cisplatina.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

*Kachnic LA, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. J Clin Oncol 1997;15:1022-1029.*

## 8. CG + Cetuximabe

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> no D1, D8 e D15.

Cisplatina: 70 mg/m<sup>2</sup> no D1.

Cetuximabe: 500 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D15.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Grivas P, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) with or without cetuximab (CET) in patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (UC). Clin Oncol 2012; 30: (suppl; abstr 4506).*

## 9. Carboplatina + Gencitabina

Carboplatina: AUC de 4, IV em 3 horas no D2.

Gencitabina: 800 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos nos D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 2 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Yamato T, et al. Short-term outcome of neoadjuvant gemcitabine-carboplatin therapy for muscle-invasive bladder cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 2008;35(1):83-6.*

## Tratamento Adjuvante

### 10. CISCA

Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Cisplatina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

ou

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Administrar cisplatina com diurese forçada por manitol e pré-hidratação.

Iniciar entre 6 a 8 semanas após cistectomia.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 5 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Logothetis CJ, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. J Clin Oncol 1988; 6:1590-6.*

### 11. MVAC

Metotrexato: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D15 e D22.

Vimblastina: 3 mg/m<sup>2</sup> IV no D2, D15 e D22.

Doxorrubicina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Cisplatina: 70 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 3 ciclos com programação de posterior cistectomia.

**Potencial Emetogênico:** alto no D2.

*Stockle M, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy results of a controlled prospective study. J Urol 1992; 148:302-7.*

### 12. Gencitabina + Cisplatina

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8 e D15.

Cisplatina: 70 mg/m<sup>2</sup> IV no D15.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto com cisplatina e baixo quando gencitabina.

*Cognetti F, et al. Adjuvant chemotherapy (AC) with cisplatin + gemcitabine (CG) versus chemotherapy (CT) at relapse (CR) in patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) submitted to radical cystectomy (RC). An Italian multicenter randomised phase III trial. J Clin Oncol 2008; 26 (Suppl): abstract 5023.*

### 13. CMV

Cisplatina: 70 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Metotrexato: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Vimblastina: 4 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

Resgate de ácido fólico foi dado 24 horas após cada injeção de metotrexato na dose de 15 mg por via oral.

**Potencial Emetogênico:** alto com cisplatina.

*Freiha F, et al. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 1996;155:495-9.*

## Tratamento na Doença Metastática

### 14. Gencitabina + Cisplatina

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8 e D15.

Cisplatina: 70 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto com cisplatina, baixo quando gencitabina.

*Von der Maase H, et al. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. J Clin Oncol 2000; 17:3068-3077*

### 15. Gencitabina + Carboplatina

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Carboplatina: AUC 4, IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado no D1 e baixo no D8.

*Linardou H, et al. Gemcitabine and Carboplatin Combination as First-line Treatment in Elderly Patients and those unfit for cisplatin-Based Chemotherapy with Advanced Bladder Carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-Operative Oncology Group. Urology, 2004;64:479-484.*

### 16. Paclitaxel + Gencitabina

Paclitaxel: 200 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo com gencitabina.

**Potencial Anafilático:** alto com paclitaxel.

*Meluch A A, et al. Paclitaxel and Gemcitabine Chemotherapy for Advanced Transitional-Cell Carcinoma of the Urothelial Tract: A Phase II Trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol, 2001;19:3018-3024. Sternberg C N, et al. Chemotherapy with a Every-2-Week Regimen of gemcitabine and Paclitaxel in Patients with Transitional Cell Carcinoma Who have Received Prior Cisplatin-Based Therapy. Cancer 2001;92:2993-8.*

### 17. MVAC

Metotrexato: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D15 e D22.

Vinblastina: 3 mg/m<sup>2</sup> IV no D2, D15 e D22.

Doxorrubicina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Cisplatina: 70 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo no D1 e alto no D2.

*Von der Maase H, et al. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. J Clin Oncol 2000;17; 3068-3072.*

### 18. Paclitaxel + Gencitabina + Cisplatina (EORTC - 30987)

Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D8.

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D8.

Cisplatina: 70 mg/m<sup>2</sup> no D2.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto com cisplatina e baixo quando gencitabina e paclitaxel.

**Potencial Anafilático:** alto.

*Bellmunt J, et al; Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel/Cisplatin/ Gemcitabine and Gemcitabine/Cisplatin in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Without Prior Systemic Therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol, 2012; 30:1107-1113.*

## 19. MVAC (high-dose)

Metotrexato: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Vimblastina: 3 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.  
Doxorrubicina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.  
Cisplatina: 70 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.  
Filgrastim: 240 mcg/m<sup>2</sup> SC do D4 ao D10.  
Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo no D1 e alto no D2.

Sternberg CN, et al. Randomized Phase III Trial of High-Dose-Intensity Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (MVAC) Chemotherapy and Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor Versus Classic MVAC in Advanced Urothelial Tract Tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. *J Clin Oncol* 2001;15:2638-2646.

## 20. Paclitaxel + Carboplatina

Paclitaxel: 225 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.  
Carboplatina: AUC de 6, IV em 15 minutos no D1 após paclitaxel.  
Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

Vaughn D, et al. Phase II study of paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced carcinoma of the urothelium and renal dysfunction (E2896). *Cancer* 2002;95:1022-1027.

## 21. CAP

Ciclofosfamida: 400 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Doxorrubicina: 40 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.  
Cisplatina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.  
Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Dreicer E, et al. Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:1058-1061.

## 22. Gencitabina

Gencitabina: 1200 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8 e D15.  
Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Moore Mj, et al. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3441-3445.

## 23. Paclitaxel

Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> IV semanal em 60 minutos por 3 semanas.  
Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

Vaygh D, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:937-940.

## 24. Docetaxel

Docetaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> em 60 minutos no D1.  
Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

McCaffrey JA, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1853-1857.

## 25. Pemetrexede

Pemetrexede: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

**Recomendação:** suplementar com vitamina B12 IM, iniciando 1 semana antes da QT e manter 1 aplicação a cada 3 ciclos (dose de 1000 mcg); ácido fólico 400 mcg VO.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Sweeney CJ, et al. Phase II Study of Pemetrexed for Second-Line Treatment of Transitional Cell Cancer of the Urothelium. *J Clin Oncol* 2006;24:3451-57.

## 26. Vinflunina

Vinflunina: para pacientes com ECOG PS (0), a dose recomendada é de 320 mg/m<sup>2</sup> em 20 minutos no D1.

Para pacientes com ECOG PS (1) ou irradiação pélvica prévia, iniciar com a dose de 280 mg/m<sup>2</sup> e escalar até a dose ideal de 320 mg/m<sup>2</sup>.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Bellmunt J, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared with Best Supportive Care Alone After Platinum Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract (TCCU). *J Clin Oncol* 2009;27:4454-4461.

## 27. Paclitaxel + Gencitabina + Carboplatina

Paclitaxel: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 - 3 horas no D1.

Gencitabina: 800 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos nos D1 e D8.

Carboplatina: AUC 5, IV em 15 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Hussain M, et al; Combination Paclitaxel, Carboplatin, and Gemcitabine Is an Active Treatment for Advanced Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:2527-33.

## 28. Paclitaxel Albuminado (ou Nab-Paclitaxel)

Nab-Paclitaxel: 260 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

S. S. Sridhar, et al. A phase II study of single-agent nab-paclitaxel as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:(suppl; abstr e16058).

# 2. PRÓSTATA

## 1. Cabazitaxel

Cabazitaxel: 25 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 em 1 hora.

Prednisona: 10 mg VO diariamente.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** alto.

Bono JS, et al. Prednisone plus Cabazitaxel or Mitoxantrone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing after Docetaxel Treatment: a Randomised Open-Label Trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.

## 2. Denosumabe

Denosumabe: 120 mg SC no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

**Recomendações:** terapia diária suplementar com cálcio  $\geq 500$  mg e vitamina D  $\geq 400$  UI.

Fizazi K, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, Double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-27.

### 3. Abiraterona + Prednisona

Abiraterona: 1000 mg VO.

Prednisona: 5 mg VO 2 vezes ao dia.

Administrar abiraterona 2 horas após a refeição.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção, náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Obs.:** considerar coadministração com corticosteroides devido ao risco de insuficiência adrenocortical e hipertensão, hipocalcemia e retenção de fluidos (excesso de mineralocorticoide).

Bono J S, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005.

### 4. Flutamida + Leuprolida

Flutamida: 250 mg VO 3 vezes ao dia.

Leuprolida: 7,5 mg IM a cada 28 dias

ou

Leuprolida: 22,5 mg IM a cada 12 semanas.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Eisenberger MA, et al. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer: important implications for future trials; results of a cooperative intergroup study (INT.0036). *The national cancer institute intergroup study #0036. Semin oncol* 1994;21:613-619.

### 5. Flutamida + Gossrelina

Flutamida: 250 mg VO 3 vezes ao dia.

Gossrelina: 3,6 mg SC a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Boccardo F, et al. Bicalutamide Monotherapy Versus Flutamide plus Gosereline in Prostate Cancer: Update results of a Multicentric Trial. *European Urology*, 2002; 42:481-490.

### 6. Docetaxel + Prednisona

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Prednisona: 5 mg VO 2 vezes ao dia, diariamente.

Repetir o ciclo a cada 21 dias no total de 10 ciclos.

ou

Docetaxel: 40 mg/m<sup>2</sup> IV semanal.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Tannock IF, et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.

Joshua AM. Weekly docetaxel as second line treatment after mitoxantrone for androgen-independent prostate cancer. *Intern Med J* 2005 Aug;35(8):468-72.

### 7. Mitoxantrona + Prednisona

Mitoxantrona: 12 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Prednisona: 5 mg VO 2 vezes ao dia, diariamente.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Tannock IF, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J clin oncol* 1996;14:1756-1764.

## 8. Gosserrelina

Gosserrelina: 3,6 mg SC no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

ou

Gosserrelina: 10,8 mg SC no D1.

Repetir o ciclo a cada 12 semanas.

Dijkman GA, et al. A randomized trial comparing the safety and efficacy of the zoladex 10.8mg depot, administered every twelve weeks, to that of the zoladex 3.6mg depot, administered every four weeks, in patients with advanced prostate cancer. The Dutch South East Cooperative Urological Group. *Eur Urol* 1995;27:43-46.

## 9. Leuprolida

Leuprolida: 7,5 mg IM no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

ou

Leuprolida: 22,5 mg IM no D1.

Repetir o ciclo a cada 12 semanas.

The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984;311:1281-1286. Sharifi R, et al. Leuprolide acetate 22.5 mg 12-week depot formulation in the treatment of patients with advanced prostate cancer. *Clin Ther* 1996;18:647-657.

## 10. Bicalutamida

Bicalutamida: 50 mg VO diariamente.

Em pacientes refratários a outros agentes antiandrogênicos, podem começar com uma dose maior de 150 mg VO diariamente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Schellhammer PF, et al. Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double blind, randomized, multicenter trial. *Urology* 1997;50:330-336.

## 11. Flutamida

Flutamida: 250 mg VO 3 vezes ao dia.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

McLeod DG, et al. The use of flutamide in hormone refractory metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993;72:3870-3873.

## 12. Nilutamida

Nilutamida: 150 - 300 mg VO diariamente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Kassouf W, et al. Nilutamide as Second Line Hormone Therapy for Prostate Cancer After Androgen Ablation Fail. *The Journal of Urology*, 2003;169:1742-1744.

## 13. Cetoconazol

Cetoconazol: 1200 mg VO diariamente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Johnson DE, et al. Ketoconazole therapy for hormonally refractive metastatic prostate cancer. *Eurology* 1988;31:132-134.

## 14. Dietilestilbestrol

Dietilestilbestrol: 1 mg/dia VO.

Aspirina: 81 mg/dia VO.

ou

Aspirina: 325 mg/dia VO.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Clemons J, et al. Low-Dose for the Treatment of Advanced Prostate Cancer. Urol. Oncol, 2011;25.*

### 15. Ciproterona

Ciproterona: 100 mg VO 3 vezes ao dia, contínuo.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Schröder FH, et al. Metastatic Prostate Cancer Treated by Flutamide Versus Cyproterone Acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. Eur Urol 2004; 45(4):457-64.*

### 16. Carboplatina + Docetaxel

Carboplatina: AUC 4, IV em 1 hora no D1.

Docetaxel: 60 mg/m<sup>2</sup>, IV em 1 hora no D1.

Administrar docetaxel seguido de carboplatina.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Ross RW, et al. A Phase 2 Study of Carboplatin plus Docetaxel in Men With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer Who are Refractory to Docetaxel. Cancer 2008;112(3):521-6.*

### 17. Alfaradin (Ra - 223)

Radium-223: 50 kBq/kg IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

*Oliver Sartor; et al. Radium-223 Chloride (Alpharadin) Impact on Overall Survival and Skeletal-Related Events in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer With Bone Metastases: a Phase II Randomized Trial (Alsympca). Journal Of Urology, 2012;187(4): pp.E279-E279.*

### 18. Samarium-153 (153Sm-EDTMP)

Samarium-153: 1.0 mCi/kg IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

*Serafin A N, et al. Palliation of Pain Associated With Metastatic Bone Cancer Using Samarium-153 Lexidronam: A Double Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. J Clin Oncol 1998;16(4):1574-1581.*

## 3. CÉLULAS RENAIS

### 1. Sunitibe

Sunitibe: 50 mg VO diariamente por 4 semanas.

Repetir o ciclo a cada 6 semanas.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Motzer RJ, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24.*

## 2. Sorafenibe

Sorafenibe: 400 mg VO 2 vezes por dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Escudier B, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125-134.*

## 3. Tensirolimo

Tensirolimo: 25 mg IV em 30 minutos, semanalmente.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

**Potencial Anafilático:** moderado.

*Gary Hudes, et al. Tensirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271-81.*

## 4. Everolimo

Everolimo: 10 mg VO diariamente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Motzer J R, et al; Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008;372:449-56.*

## 5. Bevacizumabe e Interferon

Bevacizumabe: 10 mg/kg IV a cada 2 semanas.

Alfainterferona 2b: 9 MUI SC 3 vezes por semana.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Rini B I, et al. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa Versus Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010;28:2137-2143.*

## 6. Pazopanibe

Pazopanibe: 800 mg VO diariamente.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Obs.:** administrar 1 hora antes ou 2 horas após refeições.

*Sternberg C N, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2012;28:1061-1068.*

## 7. IL-2 recombinante em altas doses

IL-2 recombinante: 720.000 UI/Kg em 15 minutos a cada 8 horas.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Obs.:** administrar de acordo com a tolerância (máximo de 12 doses).

*Klapper J A, et al. High-dose Interleukin-2 for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Cancer 2008;113:293-301.*

# 4. TESTÍCULO

## 1. Carboplatina 1 - 2 ciclos

Carboplatina: AUC de 7, IV em 30 minutos.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 1 ou 2 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Oliver RT, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. Lancet 2005;366:293-300.*

## 2. BEP

Bleomicina: 30 UI, IV semanal nos D2, D9 e D16.

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ou 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado. Mínimo para a bleomicina.

*Williams SD, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med 1987;316:1465-1440. Saxman S B, et al. Long-Term Follow-Up of a Phase III Study of Three Versus Four Cycles of Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin in Favorable-Prognosis Germ-Cell Tumors: The Indiana University Experience. J Clin Oncol 1998;16:702-706.*

## 3. EP

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Xiao H, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Good-Risk Germ Cell Tumors Treated With Etoposide and Cisplatin. J Clin Oncol 1997;15:2553-2558.*

## 4. VeIP (regime de resgate)

Vimblastina: 0,11 mg/kg IV no D1 e D2.

Ifosfamida: 1200 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Mesna: 400 mg/m<sup>2</sup> IV, administrado 15 minutos antes da primeira dose de ifosfamida, e então, 1200 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua por 5 dias.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Loehrer P J, et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. Ann Intern Med 1988;109:540-546.*

## 5. VIP (regime de resgate)

Etoposídeo: 75 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Ifosfamida: 1200 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Mesna: 1200 mg/m<sup>2</sup>/dia IV (400 mg IV 30 minutos antes da ifosfamida e 4 e 8 horas após a mesma) por 5 dias.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Nichols C R, et al. Randomized Comparison of Cisplatin and Etoposide and Either Bleomycin or Ifosfamide in Treatment of Advanced Disseminated Germ Cell Tumors: An Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 1998;16:1287-1293.*

## 6. TIP (regime de resgate)

Paclitaxel: 250 mg/m<sup>2</sup> IV infusão contínua no D1.

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora do D2 ao D6.

Ifosfamida: 1200 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora do D2 ao D6.

Mesna: 400 mg/m<sup>2</sup> IV 30 minutos antes, 4 e 8 horas após ifosfamida.

Filgrastim: 300 mcg/dia SC por 5 dias.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** alto com paclitaxel.

*Motzer R, et al. Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Second-Line Therapy for Patients With Relapsed Testicular Germ Cell Cancer J Clin Oncol 2000;2413-2418.*

## 7. Paclitaxel + Gencitabina

Paclitaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8 e D15.

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto com paclitaxel.

*Einhorn L H, et al. Phase II Study of Paclitaxel Plus Gemcitabine Salvage Chemotherapy for Germ Cell Tumors After Progression Following High-Dose Chemotherapy With Tandem Transplant. J Clin Oncol 2007;25:513-516.*

## 8. T-BEP

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Bleomicina: 30 UI, IV semanal D2, D9 e D16.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto. Mínimo para a bleomicina.

**Obs.:** administrar paclitaxel antes de BEP e G-CSF como profilaxia primária.

*Wit R, et al. Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel–Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin (BEP) to Standard BEP in Intermediate-Prognosis Germ-Cell Cancer: Intergroup Study EORTC 30983. J Clin Oncol 2012;30:792-799.*

## 9. Gencitabina + Oxaliplatina

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos no D1 e D8.

Oxaliplatina: 130 mg/m<sup>2</sup> IV em 120 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Kollmannsberger C, et al. Combination Chemotherapy With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Patients With Intensively Pretreated or Refractory Germ Cell Cancer: A Study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2004;22:108-114.*

# VII. CÂNCER GINECOLÓGICO

## 1. CERVICAL

### Terapia Definitiva

#### 1. Cisplatina + Radioterapia

Radioterapia: 1,8 até 2 Gy por fração (dose total de 45 - 50,4 Gy) com técnica conformacional 3D ou IMRT.

Braquiterapia intracavitária de alta taxa de dose (HDR): 3 - 4 inserções de 7 Gy (com intervalo de 3 - 7 dias).

Cisplatina: 40 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora semanalmente (dose máxima de 70 mg por semana), antes da radioterapia nas semanas 1 - 6.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Ver recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

*Henry M. K, et al. Cisplatin, Radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med 1999;340:1154-61.*

## 2. Cisplatina + Gencitabina + Radioterapia

Radioterapia: 1,8 até 2 Gy por fração (dose total de 45 a 50,4 Gy) com técnica conformacional 3D ou IMRT.

Gencitabina: 125 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 - 60 minutos semanalmente.

Cisplatina: 40 mg/m<sup>2</sup> IV em 60 minutos semanalmente.

Cisplatina e Gencitabina são administradas 1 - 2 horas antes da radioterapia, durante 6 semanas.

Braquiterapia: 30 - 35 Gy (dose máxima 80 - 85 Gy) na 7ª semana em até 96 horas do término da quimiorradioterapia.

Após braquiterapia, fazer 2 semanas de repouso e administrar terapia adjuvante com 2 ciclos de cisplatina + gencitabina (item 7).

**Potencial Emetogênico:** alto.

Ver recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

*Dueñas-González A. et al. Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gencitabine Plus Cisplatin and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. J Clin Oncol 2011; 29:1678-1685.*

*Mancini R, et al. Chemotherapy Administration Sequence: A Review of the Literature and Creation of a Sequencing Chart. J Hematol Oncol Pharm 2011;1(1):17-25.*

## Terapia Adjuvante

### 3. Carboplatina + Paclitaxel

Carboplatina: AUC de 5, IV no D1.

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Radioterapia: 50,4 Gy.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Ver recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

*Sehouli J, et al. Randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: Simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): A NOGGO-AGO-Intergroup Study. J Clin Oncol 2010;28:15s (suppl; abstr 5005).*

### 4. Cisplatina + Fluoruracila + Radioterapia

Cisplatina: 70 - 75 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D1.

Fluoruracila: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia infusão contínua por 96 horas, do D1 ao D4.

Radioterapia: 1,7 Gy por fração (total de 29 frações com dose total de 49,3 Gy) com técnica conformacional 3D ou IMRT.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Ver recomendações para prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela radiação.

*William A. et al. Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared With Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy After Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix. Journal of Clinical Oncology, 2000;18(8):1606-1613.*

## Tratamento na Doença Metastática

### 5. Paclitaxel + Cisplatina

Paclitaxel: 135 mg/m<sup>2</sup> IV em 24 horas no D1.

Cisplatina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV ou 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

### **Potencial Anafilático:** alto.

Monk BJ, et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009;27:4649-4655.

### **6. Topotecana + Cisplatina**

Topotecana: 0,75 mg/m<sup>2</sup>/dia IV em 30 minutos do D1 ao D3.

Cisplatina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

### **Potencial Emetogênico:** alto.

Monk BJ, et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009;27: 4649-4655.  
Harry J. et al. Randomized Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Carcinoma of the Uterine Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:4626-4633.

### **7. Gencitabina + Cisplatina**

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> em 30 minutos no D1 e D8.

Cisplatina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

### **Potencial Emetogênico:** alto.

Monk BJ, et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009;27:4649-4655.

### **8. Carboplatina + Docetaxel**

Carboplatina: AUC 6, IV no D1.

Docetaxel: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

### **Potencial Emetogênico:** moderado.

Takekida S, et al. Phase II study of combination chemotherapy with docetaxel and carboplatin for locally advanced or recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(9):1563-8.

### **9. Cisplatina + Vinorelbina**

Cisplatina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Vinorelbina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus no D1 e D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

### **Potencial Emetogênico:** alto.

Monk BJ, et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009;27: 4649-4655.

### **10. Paclitaxel + Carboplatina**

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

(ou paclitaxel 155 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1 se irradiação pélvica prévia).

Carboplatina: AUC 5 ou 6, IV em 60 minutos no D1.

Repetir esquema a cada 28 dias.

### **Potencial Emetogênico:** moderado.

### **Potencial Anafilático:** alto.

Tinkera AV, et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent cervical carcinoma: The British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecologic Oncology* 2005;98: 54-58.

### **11. Cisplatina**

Cisplatina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV.

Repetir esquema a cada 21 dias, no total máximo de 8 ciclos.

### **Potencial Emetogênico:** alto.

Bonomi P, et al. Randomized Trial of Three Cisplatin Dose Schedules in Squamous-Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 1985;3(8).

## 12. Paclitaxel

Paclitaxel: 170 mg/m<sup>2</sup> IV infusão contínua por 24 horas.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Obs.:** pacientes que receberam radiação pélvica:

Paclitaxel: 135 mg/m<sup>2</sup> IV infusão contínua por 24 horas.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

*Curtin JP, et al. Paclitaxel, an active agent in nonsquamous carcinomas of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2001;19(5):1275-8.*

## 13. Cisplatina + Irinotecano

Cisplatina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV em 90 minutos no D1.

Irinotecano: 60 mg/m<sup>2</sup> IV em 90 minutos no D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total máximo de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Chitapanarux I, et al. Phase II clinical study of irinotecan and cisplatin as first-line chemotherapy in metastatic or recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol 2003;89:402-407.*

## Segunda Linha

### 14. Docetaxel

Docetaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> IV em 60 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Garcia AA, et al. A Phase II Clinical Trial of Docetaxel in Refractory Squamous Cell Carcinoma of the Cervix A Gynecologic Oncology Group Study. Am J Clin Oncol 2007;30: 428-431.*

### 15. Irinotecano

Irinotecano: 125 mg/m<sup>2</sup> IV em 90 minutos, semanalmente, por 28 dias.

Repetir o ciclo a cada 6 semanas.

ou

Irinotecano: 350 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Recomendações:** se toxicidade intestinal, infundir em 90 minutos.

*Verschraegen CF, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy treated squamous cell carcinoma of the cervix. J clin oncol 1997;15:625-631.*

*Lhomme C, et al. Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Early Clinical Studies Group Phase II Trial of First-Line Irinotecan in Patients With Advanced or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. J Clin Oncol 1999;17:3136-3142.*

### 16. Topotecana

Topotecana: 3,0 mg/m<sup>2</sup> IV infusão em 30 minutos, no D1, D8 e D15 (dose máxima de 5 mg).

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Coronel J, et al. Weekly topotecan as second- or third-line treatment in patients with recurrent or metastatic cervical cancer. Med Oncol. 2009;26(2):210-4. Epub 2008 Oct 28.*

### 17. Mitomicina + Cisplatina

Mitomicina: 6 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus no D1.

Cisplatina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 em 2 horas.

Repetir esquema a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Wagenaar H C , et al. Phase II study of mitomycin-C and cisplatin in disseminated, squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gynecological Cancer Group study. *European Journal of Cancer*, 2001;37: Issue 13,1624-1628.

### 18. Pemetrexede

Pemetrexede: 900 mg/m<sup>2</sup> IV em 10 minutos.

(ou pemetrexede: 700 mg/m<sup>2</sup> IV em 10 minutos se radioterapia prévia).

Repetir esquema a cada 21 dias.

Ácido fólico: 350 a 600 mcg VO diário. Iniciar 7 dias antes do primeiro ciclo.

Vitamina B12: 1000 mcg IM a cada 6 semanas. Iniciar 7 dias antes do primeiro ciclo.

Dexametasona: 4 mg VO 2 vezes ao dia por 3 dias. Iniciar no dia anterior ao pemetrexede.

**Recomendações:** não realizar anti-inflamatórios não-hormonais por 2 dias antes da quimioterapia e durante o tratamento.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Miller DS, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecologic Oncology* 2008;110: 65–70.

### 19. Fluoruracila

Folinato de cálcio: 200 mg/m<sup>2</sup> IV velocidade máxima de 160 mg/min do D1 ao D5  
Seguido de:

Fluoruracila: 370 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus do D1 ao D5.

Repetir os 2 primeiros ciclos a cada 28 dias. Ciclos subsequentes a cada 35 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Blessing JA, et al. Phase II Trial of 5-Fluoruracil and High-Dose Leucovorin in Recurrent Adenocarcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 1997;67:255–258.

## 2. ENDOMÉTRIO

### Terapia Adjuvante

#### 1. Doxorubicina + Cisplatina

Doxorubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus no D1.

Cisplatina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 8 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Randall ME, et al. Randomized Phase III trial of Whole-Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:36-44.

#### 2. Epirubicina + Paclitaxel + Carboplatina (NSGO-9501/ EORTC-55991 Trial)

Epirubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Carboplatina: AUC 5, IV no D1.

Radioterapia: dose total 44 Gy.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

T. Hogberg, et al. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC 9501/EORTC 55991). *J Clin Oncol* 2007;25:18(Suppl).

### 3. Carboplatina + Paclitaxel (NSGO-9501 / EORTC-55991 Trial)

Carboplatina: AUC 5 - 6, IV no D1.

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Radioterapia: dose total 44 Gy.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

T. Hogberg, et al. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC 9501/EORTC 55991). *J Clin Oncol* 2007;25:18(Suppl).

Hogberg T, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – Results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010;46:2422-2431.

## Terapia Hormonal

### 4. Anastrozol

Anastrozol: 1 mg/dia VO contínuo.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Rose PG, et al. A Phase II trial of Anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*, 2000;78:212-216.

### 5. Tamoxifeno

Tamoxifeno: 20 mg VO 2 vezes ao dia, diariamente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Thigpen T, et al. Tamoxifen in the treatment of Advanced or Recurrent Endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 2001;19:364.

### 6. Letrozol

Letrozol: 2,5 mg VO 1 vez ao dia.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Ma B B.Y, et al. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers – a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Intern J Gynecol Cancer* 2004;14(4):650 – 658.

### 7. Megestrol

Megestrol: 200 mg VO diariamente, uso contínuo.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Thigpen JT, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1736-1744.

## Regimes Combinados

### 8. Doxorrubicina + Cisplatina

Doxorrubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV em 15 minutos no D1.

Cisplatina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Randall ME, et al. Randomized Phase III trial of Whole- Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 36-44.

### 9. Doxorubicina + Paclitaxel + Cisplatina

Doxorubicina: 45 mg/m<sup>2</sup> IV em 10 minutos no D1.

Paclitaxel: 160 mg/m<sup>2</sup> IV acima de 3 horas no D2.

Cisplatina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Filgrastim: 5 mcg/kg SC do D3 ao D12.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** alto.

Fleming, G F, et al. Phase III Trial of Doxorubicin plus Cisplatin with or without Paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22: 2159- 2166.

### 10. Paclitaxel + Carboplatina

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Carboplatina: AUC de 5 - 7, IV em 30 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

ou

Paclitaxel: 60 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1, D8 e D15.

Carboplatina: AUC de 2, IV em 30 minutos no D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

Hoskins PJ, et al. Paclitaxel and carboplatin alone or with irradiation in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *J clin oncol* 2001;19:4048-4053.

Pignata S, et al. A phase II study of weekly carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of elderly patients with advanced ovarian cancer. A Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-5) study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66(3):229-36.

### 11. Carboplatina + Doxorubicina Lipossomal (END-1 Study)

Carboplatina: AUC 5, IV no D1.

Doxorubicina lipossomal: 40 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Pignata S, et al. A multicentre phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line chemotherapy for patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: the END-1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) group. *Br J Cancer* 2007;96:1639 -1643.

### 12. Paclitaxel + Ifosfamida (carcinosarcoma)

Paclitaxel: 135 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Ifosfamida: 1600 mg/m<sup>2</sup>/dia IV do D1 ao D3.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 8 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto com paclitaxel.

**Recomendações:** mesna pode ser administrada como IV ou VO. Terapia de suporte com filgrastim 5 mcg/kg/dia com início no D4.

Homesley HD, et al. Phase III Trial of Ifosfamide With or Without Paclitaxel in Advanced Uterine Carcinosarcoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:526-531.

## Monoterapia

### 13. Doxorubicina

Doxorubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV em 10 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Thigpen JT, et al. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994;12:1408-1414.

### 14. Paclitaxel

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

A. Lissoni, et al. Phase II study of paclitaxel as salvage treatment in advanced endometrial cancer. *Ann Oncol* 1996;7 (8): 861-863.

### 15. Ixabepilona

Ixabepilona: 40 mg/m<sup>2</sup> em 3 horas no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

Dizon, DS, et al. Phase II trial of Ixabepilone As Second-line Treatment in Advanced Endometrial Cancer: Gynecologic Oncology Group Trial 129-P. *J Clin Oncol*, 2009;27:3104-3108.

### 16. Doxorubicina Lipossomal

Doxorubicina lipossomal: 40 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Obs.:** infusão de 1 mg/min inicialmente; na ausência de reações alérgicas, alterar para infusão em 1 hora.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Homesley HD, et al. Phase II trial of liposomal doxorubicin at 40 mg/m<sup>2</sup> every 4 weeks in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2005;98(2):294-8.

### 17. Topotecana

Topotecana: 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

ou

Topotecana: 1,2 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5 (para pacientes com irradiação pélvica prévia).

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Obs.:** pacientes que estão recebendo dose reduzida, poderão receber doses escalonadas para 1,5 mg/m<sup>2</sup> após o primeiro ciclo somente na ausência de toxicidade com grau maior que 1.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Wadler S, et al. Topotecan Is an Active Agent in the First-Line Treatment of Metastatic or Recurrent Endometrial Carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3E93. *J Clin Oncol* 2003;21:2110-2114.

## 3. OVÁRIO

### 1. Carboplatina + Paclitaxel + Bevacizumabe

Carboplatina: AUC de 6 - 7,5, IV no D1.

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Bevacizumabe: 15 mg/kg no D1 com início no ciclo 2.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

Seguido de manutenção com:

Bevacizumabe: 15 mg/kg no D1 do ciclo 7 ao 22.

*Ozols R E, et al. Combination regimens of paclitaxel and the platinum drugs as first-line regimens for ovarian cancer. Semin Oncol 1995;22 (Suppl 15):1-6.*

*Burger R A, et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2010;28:18s, (suppl; abstr LBA1).*

### 2. Carboplatina + Paclitaxel

Paclitaxel: 185 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Carboplatina: AUC de 6, IV em 30 a 60 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

ou

Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1, D8 e D15.

Carboplatina: AUC de 6, IV em 60 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

(Infusão: carboplatina após paclitaxel)

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

*Bois A C, et al. A Randomized Clinical Trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel as First-Line Treatment of Ovarian Cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:1320-30.*

*Noriyuki Katsumata, Makoto Yasuda Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial Lancet 2009;374:1331-38.*

### 3. Carboplatina + Docetaxel

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Carboplatina: AUC de 6, IV em 1 hora no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Vasey P A, et al. Phase III Randomized Trial of Docetaxel-Carboplatin Versus Paclitaxel-Carboplatin as First-line Chemotherapy for Ovarian Carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2004;96(22):1682-91.*

### 4. Doxorubicina Lipossomal Peguilada + Carboplatina

Doxorubicina Lipossomal Peguilada: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Carboplatina: AUC de 5, IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Eric Pujade-Lauraine, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol 2010; 28:3323-3329.*

### 5. Doxorubicina Lipossomal Peguilada + Trabectedina

Doxorubicina Lipossomal Peguilada: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Trabectedina: 1,1 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo a moderado.

## 6. Doxorubicina Lipossomal Peguilada + Gencitabina

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Doxorubicina Lipossomal Peguilada: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

D'Agostinho G, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin and gemcitabine in the salvage treatment of ovarian cancer. *Br J Cancer* 2003;89:1180-1184.

## 7. Gencitabina + Cisplatina

Gencitabina: 800 - 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Cisplatina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Nagourney R A, et al. Phase II Trial of Gemcitabine plus Cisplatin Repeating Doublet Therapy in Previously Treated, Relapsed Ovarian Cancer Patients. *Gynecol Oncol* 2003;88:35-39.

## 8. Gencitabina + Carboplatina

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Carboplatina: AUC de 4, IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Pfisterer J, et al. Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24:4699-4707.

## 9. Paclitaxel + Cisplatina IP + Paclitaxel IP

Paclitaxel: 135 mg/m<sup>2</sup> IV em 24 horas no D1.

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IP no D2.

Paclitaxel: 60 mg/m<sup>2</sup> IP no D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto com cisplatina e baixo com paclitaxel.

**Potencial Anafilático:** alto com paclitaxel.

Armstrong DK, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Câncer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.

## 10. Carboplatina + Gencitabina + Bevacizumabe (Oceans Trial)

Carboplatina: AUC de 4, IV no D1.

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D8.

Bevacizumabe: 15 mg/kg no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

Seguido de manutenção com bevacizumabe a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Aghajanian C, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Câncer *J Clin Oncol* 2012;30:2039-2045.

## 11. Paclitaxel

Paclitaxel: 80 - 90 mg/m<sup>2</sup> IV, semanal.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

Baird R D, et al. Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*.

## 12. Topotecana

Topotecana: 1,25 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

ou

Topotecana: 4 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos no D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Sehouli J, et al. Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: A Randomized Multicenter Phase II Trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:242-248.

## 13. Gencitabina

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 - 60 minutos no D1 e D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 7 semanas.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Mutch D G, et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-2818.

## 14. Etoposídeo

Etoposídeo: 50 mg/m<sup>2</sup>/dia VO do D1 ao D21.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes antineoplásicos orais.

Rose P G, et al. Prolonged Oral Etoposide as Second-Line Therapy for Platinum-Resistant and Platinum Sensitive Ovarian Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410.

## 15. Vinorelbina

Vinorelbina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus, semanal.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Bajetta E, et al. Phase II Study of Vinorelbine in Patients With Pretreated Advanced Ovarian Cancer: Activity in Platinum-Resistant Disease. *J Clin Oncol* 1996;14:2546-2551.

## 16. Bevacizumabe

Bevacizumabe: 15 mg/kg IV.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

*Peritoneal Serous Cancer. J Clin Oncol* 2007;25:5180-5186.

## 3.1 Ovário - Células Germinativas

### 17. BEP

Bleomicina: 30 U IV no D2, D9 e D16.

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto. Mínimo quando bleomicina.

Dimopoulos Ma, et al. treatment of ovarian germ cell tumors with a 3-day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2004;95:695-700.

### 18. VeIP (regime de resgate)

Vimblastina: 0,11 mg/kg IV no D1 e D2.

Ifosfamida: 1200 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Mesna: 400 mg/m<sup>2</sup> IV, administrado 15 minutos antes da primeira dose de ifosfamida, seguido de 1200 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua por 5 dias.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Loehrer PJ, et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. Ann Intern Med 1988;109:540-546.*

### 19. VIP (regime de resgate)

Etoposídeo: 75 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Ifosfamida: 1200 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Mesna: 400 mg/m<sup>2</sup> IV administrado 15 minutos antes na primeira dose de ifosfamida e, então, 1200 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua por 5 dias.

Filgrastim: 300 mcg SC por 5 dias.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Loehrer PJ, et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. Ann Intern Med 1988;109:540-546.*

### 20. TIP (regime de resgate)

Paclitaxel: 250 mg/m<sup>2</sup> IV infusão contínua no D1.

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora do D2 ao D6.

Ifosfamida: 1200 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora do D2 ao D6.

Mesna: 400 mg/m<sup>2</sup> IV 30 minutos antes, 4 e 8 horas após ifosfamida.

Filgrastim: 300 mcg/dia SC por 5 dias.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** alto com paclitaxel.

*Motzer R, et al. Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Second-Line Therapy for Patients With Relapsed Testicular Germ Cell Cancer J Clin Oncol 2000;24:13-2418.*

### 21. EP

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Bosl G, et al. A randomized trial of etoposide + cisplatin versus vinblastine + bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. J Clin Oncol 1988;6:1231-1238.*

## VIII. NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

### 1. SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

### 1. Azacitidina

Azacitidina: 75 mg/m<sup>2</sup>/dia IV ou SC do D1 ao D7.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado quando intravenoso.

*Fenaux P, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 2009;10(3):223-32.*

### 2. Decitabina

Decitabina: 20 mg/m<sup>2</sup>/dia IV do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

*Steenma DP, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial. J Clin Oncol. 2009;27(23):3842-8.*

### 3. Talidomida

Talidomida: 100 - 400 mg/dia VO.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Raza A; et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. Blood. 2001;98:958-965.*

### 4. Lenalidomida

Lenalidomida: 10 mg/dia VO por 21 dias.

Repetir o ciclo mensalmente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Ades L; et al. Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: results of a phase 2 study. Blood. 2009;113(17):3947-52. Epub 2008 Nov 5.*

## 2. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (EXCETO PROMIELOCÍTICA)

### 1. Ara-C + Daunorrubicina (3 + 7)

Citarabina: 100 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínua do D1 ao D7.

Daunorrubicina: 90 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Fernandez H, et al. Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2009; 361:1249-1259*

### 2. Ara-C + Idarrubicina (3+7)

Citarabina: 100 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínua do D1 ao D7.

Idarrubicina: 12 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Preisler H, et al. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a Cancer Leukemia Group B study. Blood 1987;69:1441- 1449.*

### 3. Ara-C + Idarrubicina + Cladribina (7+3+5)

Idarrubicina: 12 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Citarabina: 200 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D7.

Cladribina: 5 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Holowiecki J, et al. Cladribine in Combination with Standard Daunorubicine and Cytarabine (DAC) as a Remission Induction Treatment Improves the Overall Survival in Untreated Adults with AML Aged < 60 y Contrary to Combination Including Fludarabine (DAF): A Multicenter, Randomized, Phase III PALG AML 1/2004 DAC/DAF/DA Study in 673 Patients-A Final Update. *Blood* 2009;114:Abstract 2055.

#### 4. Citarabina alta-dose

Citarabina: 3000 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas, a cada 12 horas no D1, D3 e D5.

Citarabina: 1500 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas, a cada 12 horas no D1, D3 e D5.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina.

Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

Mayer RJ, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and leukemia Group B. N Engl J Med* 1994;331:896-903.

Burnett AK, et al. Attempts to Optimise Induction and Consolidation Chemotherapy in Patients with Acute Myeloid Leukaemia: Results of the MRC AML15 Trial. *Blood* 2009;114:Abstract 484.

#### 5. MIDAM (Ara-C e Mitoxantrona)

Citarabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas, a cada 12 horas do D1 ao D5.

Mitoxantrona: 12 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina.

Colírio de dexametasona 0,1%: 01 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

Chevallier P, et al. Long Term Disease Free Survival after Gemtuzumab, Intermediate-Dose Cytarabine and Mitoxantrone in patients with CD33+ Primary Resistant or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:5192-5197.

#### 6. FLAG

Fludarabina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos do D1 ao D5.

Citarabina: 2000 mg/m<sup>2</sup> IV em 4 horas do D1 ao D5.

Filgrastim: 5 mcg/kg SC do D1 ao D5.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Borthakur G., et al. Treatment of Core-Binding Factor in Acute Myelogenous Leukemia with Fludarabine, Cytarabine and Granulocyte Colony-stimulating factor results in improved event-free survival. *Cancer* 2008;113:3181-5.

#### 7. CLAG-M

Cladribina: 5 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas do D1 ao D5.

Citarabina: 2000 mg/m<sup>2</sup> IV em 4 horas do D1 ao D5, iniciando 2 horas após término da cladribina.

Mitoxantrona: 120 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Filgrastim: 600 mcg/dia IV do D0 ao D5.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina.

Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

Wierzbowska A, et al. Cladribine combined with high doses of arabinoside cytosine, mitoxantrone, and G-CSF (CLAG-M) is a highly effective salvage regimen in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia of the poor risk: a final report of the Polish Adult Leukemia Group. *Eur J Haematol* 2007;80:115-126.

#### 8. MEC

Etoposídeo: 80 mg/ m<sup>2</sup> IV em 1 hora.

Citarabina: 1000 mg/ m<sup>2</sup> IV em 6 horas após etoposídeo.

Mitoxantrona: 6 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus após citarabina do D1 ao D6.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina.

Colírio de dexametasona 0,1%: 01 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

*Amadori S, et al. Mitoxantrone, Etoposide, and Intermediate-Dose Cytarabine: An Effective and Tolerable Regimen for the Treatment of Refractory Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 1991;9:1210-1214.*

### 9. Ciclofosfamida + Etoposídeo

Etoposídeo: 2400 mg/m<sup>2</sup> IV em infusão contínua por 34 horas no D1 e D2.

Ciclofosfamida: 2000 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas do D3 ao D5.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Cuidados de suporte:

Sulfametoxazol 800 mg/dia + trimetoprima 160 mg/dia VO, 3 dias por semana.

Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia.

Levofloxacina: 500 mg/dia VO ou ciprofloxacina: 500 mg VO 2 vezes ao dia.

Profilaxia antifungofilamentoso: voriconazol ou caspofungina.

Alopurinol: 300 mg VO.

Hidratação: 3 L/m<sup>2</sup> VO em D3 ao D5.

Mesna: 400 mg/m<sup>2</sup> IV às 0h, 4h e 8h da infusão de ciclofosfamida.

*Johny A, et al. Early Stem Cell Transplantation for Refractory Acute Leukemia after Salvage Therapy with Etoposide and Cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:480-489.*

### 10. Decitabina

Decitabina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora do D1 ao D10.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

*Blum W, et al. Clinical response and mir-29b predictive signifi cance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. Proc National Acad Sci 2010;107:7473-7478.*

## 3. LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

### 1. Protocolo PETHEMA APL 2005

Indução:

Tretinoína (ATRA)\*: 45 mg/m<sup>2</sup>/dia VO dividido em 2 doses, sendo 1 dose diária até remissão hematológica completa.

Idarrubicina\*\* : 12 mg/m<sup>2</sup> IV nos D2, D4, D6 e D8.

**Potencial Emetogênico para Indução:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais

\*Pacientes com idade inferior a 20 anos, ajustar dose de ATRA para 25 mg/m<sup>2</sup>/dia.

\*\*Pacientes com idade superior a 70 anos, recebem somente 3 doses de idarrubicina.

#### 1.1 Consolidação em função do risco

Critérios de risco:

Baixo risco: leucócitos <10 X10<sup>9</sup>/L e plaquetas >40.000.

Risco intermediário: leucócitos <10 X10<sup>9</sup>/L e plaquetas <40.000.

Alto risco: leucócitos >10 X10<sup>9</sup>/L.

**Potencial Emetogênico para consolidação:** moderado (cursos 1 e 3) e baixo (curso 2).

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

### 1.1.1 Consolidação – baixo risco

#### Curso 1

Idarrubicina: 5 mg/m<sup>2</sup>/dia x 4 IV do D1 ao D4.

Tretinoína (ATRA): 45 mg/m<sup>2</sup>/dia x 15 VO por 15 dias.

#### Curso 2

Mitoxantrona: 10 mg/m<sup>2</sup>/dia x 3 IV do D1 ao D3.

Tretinoína (ATRA): 45 mg/m<sup>2</sup>/dia x 15 VO por 15 dias.

#### Curso 3

Idarrubicina: 12 mg/m<sup>2</sup>/dia x 1 IV no D1.

Tretinoína (ATRA): 45 mg/m<sup>2</sup>/dia x 15 VO por 15 dias.

### 1.1.2 Consolidação – risco intermediário

#### Curso 1

Idarrubicina: 7 mg/m<sup>2</sup>/dia x 4 IV do D1 ao D4.

Tretinoína (ATRA): 45 mg/m<sup>2</sup>/dia x 15 VO por 15 dias.

#### Curso 2

Mitoxantrona: 10 mg/m<sup>2</sup>/dia x 3 IV do D1 ao D3.

Tretinoína (ATRA): 45 mg/m<sup>2</sup>/dia x 15 VO por 15 dias.

#### Curso 3

Idarrubicina: 12 mg/m<sup>2</sup>/dia x 2 IV no D1 e D2.

Tretinoína (ATRA): 45 mg/m<sup>2</sup>/dia x 15 VO por 15 dias.

### 1.1.3 Consolidação – alto risco

#### Curso 1

Idarrubicina: 5 mg/m<sup>2</sup>/dia x 4 IV do D1 ao D4.

Citarabina: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia x 4 IV do D1 ao D4.

Tretinoína (ATRA): 45 mg/m<sup>2</sup>/dia x 15 VO por 15 dias.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina.

Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

#### Curso 2

Mitoxantrona: 10 mg/m<sup>2</sup>/dia x 5 IV do D1 ao D5.

Tretinoína (ATRA): 45 mg/m<sup>2</sup>/dia x 15 VO por 15 dias.

#### Curso 3

Idarrubicina: 12 mg/m<sup>2</sup>/dia x 1 IV no D1.

Citarabina: 150 mg/m<sup>2</sup>/8hs x 4 IV do D1 ao D4.

Tretinoína (ATRA): 45 mg/m<sup>2</sup>/dia x 15 VO por 15 dias.

		Consolidation Therapy			
		Course #1	Course #2	Course #3	
Induction Therapy (AIDA)	Low Risk	LPA 99	IDA 5 mg/m <sup>2</sup> /dx4	MTZ 10 mg/m <sup>2</sup> /dx5	IDA 12 mg/m <sup>2</sup> /dx1
		LPA	IDA 5 mg/m <sup>2</sup> /dx4 ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dx15	MTZ 10 mg/m <sup>2</sup> /dx3 ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dx15	IDA 12 mg/m <sup>2</sup> /dx1 ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dx15
	Interm Risk	LPA 99	IDA 7 mg/m <sup>2</sup> /dx4 ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dx15	MTZ 10 mg/m <sup>2</sup> /dx5 ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dx15	IDA 12 mg/m <sup>2</sup> /dx2 ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dx15
		LPA	IDA 7 mg/m <sup>2</sup> /dx4 ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dx15	MTZ 10 mg/m <sup>2</sup> /dx3 ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dx15	IDA 12 mg/m <sup>2</sup> /dx2 ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dx15
	High Risk	LPA 99	IDA 5 mg/m <sup>2</sup> /dx4 ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dx15	MTZ 10 mg/m <sup>2</sup> /dx5 ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dx15	IDA 12 mg/m <sup>2</sup> /dx2 ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dx15
		LPA	IDA 7 mg/m <sup>2</sup> /dx4 Ara-C 1000 mg/m <sup>2</sup> /dx4 ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dx15	MTZ 10 mg/m <sup>2</sup> /dx5 ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dx15	IDA 12 mg/m <sup>2</sup> /dx1 Ara-C 150 mg/m <sup>2</sup> /8hx4 ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dx15

Maintenance Therapy (2 years)

## 1.2 Manutenção (durante 2 anos)

Mercaptopurina: 50 mg/m<sup>2</sup>/dia VO por 2 anos.

Metotrexato: 15 mg/m<sup>2</sup>/semana IM por 2 anos.

Tretinoína (ATRA): 45 mg/m<sup>2</sup>/dia VO por 15 dias a cada 3 meses por 2 anos.

**Potencial Emetogênico para Manutenção:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Sanz MA, et al. Risk adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all transretinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high risk patients. Sanz et al. Blood 2010 (115); 5137-514.*

## 2. Síndrome do ATRA

Diagnóstico na presença dos seguintes sinais e sintomas:

- Dispneia.
- Febre inexplicada.
- Ganho de peso  $\geq$  5 kg.
- Hipotensão inexplicada.
- Insuficiência renal aguda.
- Infiltrado pulmonar ou derrame pleuropericárdico.

Pacientes com:

4 ou mais dos sintomas acima - síndrome do ATRA grave.

2 - 3 dos sintomas acima - síndrome do ATRA moderada.

### 2.1 Profilaxia da Síndrome do ATRA:

Prednisona: 0,5 mg/kg VO do D1 ao D15 durante a indução para leucemia promielocítica aguda.

### 2.2 Tratamento da Síndrome do ATRA:

Dexametasona: 10 mg IV 2 vezes ao dia.

Interromper terapia com ATRA nos casos graves.

*Montesinos P, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome and prognostic factors. Blood 2009; 113:775-783.*

# 4. LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

## 1. Imatinibe

Imatinibe: 400 mg/dia VO.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

A dose pode ser ajustada para 400 mg 2 vezes ao dia nos pacientes que não atigirem resposta hematológica completa após 3 meses de tratamento; naqueles em que a resposta citogenética maior não foi atingida após 12 meses de tratamento.

*Kantarjian H, et al. Hematologic and Cytogenetic Responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia. NEJM.2002;346:645-52.*

## 2. Dasatinibe

Dasatinibe: 70 mg VO 2 vezes ao dia.

Dasatinibe: 100 mg VO/dia.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Shah NP; et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3204-12.

### 3. Nilotinibe

Nilotinibe: 400 mg VO 2 vezes ao dia.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Available from the US FDA website at: <[www.fda.gov/cder/foi/label/2007/022068lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/022068lbl.pdf)>.

### 4. Hidroxiureia

Hidroxiureia: 40 mg/kg/dia VO.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Hehlmann R, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* 1994;84:4064-4077.

### 5. Alfainterferona 2a

Alfainterferona 2a: 5.000.000 UI/m<sup>2</sup>/dia SC.

Iniciar com 2.000.000 UI/m<sup>2</sup>/dia 3 vezes por semana e aumentar conforme tolerância.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, et al. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon-alpha-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. *Cancer.* 2003;97(4):1033.

## 5. LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA

### 1. Hyper-CVAD

#### 1.1 Indução

(Quarto com fluxo laminar se idade > 60 anos).

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D11 (ciclo ímpar) ou no D1 e D8 (ciclo par) se blastos leucêmicos com expressão  $\geq 20\%$  para um total de 8 doses (4 primeiros ciclos) e durante as intensificações nos meses 6 e 18 de tratamento.

#### Ciclos 1, 3, 5 e 7:

Ciclofosfamida: 300 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas a cada 12 horas por 6 doses do D1 ao D3.

Mesna: 600 mg/m<sup>2</sup> IV infusão contínua do D1 ao D3, terminando 6 horas após a última dose de ciclofosfamida.

Vincristina: 2 mg IV nos D4 e D11.

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV em 24 horas no D4 (se FE <50%, realizar a infusão em 48 horas).

Dexametasona: 40 mg VO ou IV do D1 ao D4 e do D11 ao D14.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D11 nos ciclos 1 e 3 se blastos leucêmicos com expressão de CD20  $\geq 20\%$ .

#### Ciclos 2, 4, 6 e 8:

Metotrexato: 200 mg/m<sup>2</sup> IV de 2 horas, seguido de 800 mg/m<sup>2</sup> IV em 22 horas no D1.

Folinato de cálcio: 15 mg IV a cada 6 horas por 8 doses ou até que nível sérico de metotrexato for < 0.1  $\mu\text{mol/L}$ , começando 24 horas após o término da infusão de metotrexato. Aumentar resgate com folinato de cálcio para 50 - 100 mg IV a cada 4 - 6 horas se níveis de metotrexato estiverem > 20  $\mu\text{mol/L}$  ao término da infusão ou se estiverem > 1  $\mu\text{mol/L}$  após 24 horas da infusão ou se

estiverem > 0.1 µmol/L após 48 horas da infusão.

Citarabina: 3000 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas a cada 12 horas por 4 doses no D2 e D3 (se idade ≥ 60 anos: 1000 mg/m<sup>2</sup>).

Metilprednisolona: 50 mg IV 2 vezes ao dia do D1 ao D3.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8 nos ciclos 2 e 4 se blastos leucêmicos com expressão de CD20 ≥ 20%.

**Potencial Emetogênico para Indução:** moderado.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina.

Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

## 1.2 Manutenção (durante 30 meses)

### 1.2.1 POMP (Meses 1 - 5, 8 - 17 e 20 - 30)

Prednisona: 200 mg VO do D1 ao D5 mensalmente.

Vincristina: 2 mg IV no D1 mensalmente.

Metotrexato: 20 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente.

Mercaptopurina: 150 mg/dia VO. Administrar à noite.

Ajuste dose de metotrexato e mercaptopurina conforme necessário para manter leucócitos entre 2.000 - 3.000/mm<sup>3</sup> e para toxicidade hepática.

**Potencial Emetogênico:** mínimo para os medicamentos intravenosos.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

### 1.2.2 Hyper-CVAD ± Rituximabe (Meses 6 e 18)

Ciclofosfamida: 300 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas a cada 12 horas por 6 doses do D1 ao D3 (protocolo MD Anderson sugere infusão em 3 horas).

Mesna: 600 mg/m<sup>2</sup> IV em 24 horas do D1 ao D3, terminando 6 horas após a última dose de ciclofosfamida.

Vincristina: 2 mg IV no D4 e D11.

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV em 24 horas no D4.

Dexametasona: 40 mg VO ou IV do D1 ao D4 e do D11 ao D14.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV D1 e D11 se blastos leucêmicos com expressão de CD20 ≥ 20%.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** médio com rituximabe.

### 1.2.3 Metotrexato e Asparaginase (Meses 7 e 19)

Metotrexato: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8, D15 e D22.

Asparaginase: 20000 UI/m<sup>2</sup> IV semanalmente no D2, D9, D16 e D23.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Profilaxia do SNC.

Metotrexato: 12 mg IT no D2.

Citarabina: 100 mg IT no D8.

Fatores de Risco para LLA em SNC: DHL ≥ 1,400 UI/L, % de células em Fase S+G2M > 14%.

Escore de Risco: Alto (1 ou 2 fatores de risco), Baixo (nenhum fator de risco), Desconhecido (um fator de risco desconhecido)

Número de injeções intratecais: 16 (linfoma de Burkitt), 8 (risco elevado ou desconhecido), 6 (risco baixo).

Terapia de suporte:

Ciprofloxacino: 500 mg VO 2 vezes ao dia.

Fluconazol: 200 mg/dia VO.

Aciclovir: 200 mg VO 2 vezes ao dia.

Filgrastim: 10 mcg/kg/dia iniciar 24 horas após o término da quimioterapia (ex: no D5 da terapia Hyper-CVAD e no D4 de terapia de alta-dose de metotrexato e citarabina).

Ajuste de Dose

Citarabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> para pacientes com 60 anos ou mais de idade, creatinina  $\geq$  1.5 mg/dL ou metotrexato após término da infusão  $\geq$  20 mol/L.

Vincristina: 1 mg para bilirrubina total 2 - 3 mg/dL ou neuropatia periférica persistente ou vincristina suspensa se bilirrubina total  $>$  3 mg/dL, neuropatia grau 3 - 4, ou íleo paralítico grau 3 - 4.

Doxorrubicina: diminuída 50% caso bilirrubina total 2 - 3 mg/dL, 75% se bilirrubina total 3 - 5 mg/dL e suspensa se bilirrubina total  $>$  5 mg/dL.

Metotrexato: diminuído 50% se clearance de creatinina calculado 10 - 50 mL/min (suspenso se clearance  $<$  10 mL/min) ou se derrame pleural/ascite presente (com toracocentese e paracentese conforme possível) ou diminuído para 25 - 50% se excreção metotrexato tardia, nefrotoxicidade ou mucosite grau  $\geq$  3 com ciclos anteriores.

Thomas DA, et al. Chemoimmunotherapy With a Modified Hyper-CVAD and Rituximab Regimen Improves Outcome in De Novo Philadelphia Chromosome-Negative Precursor B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:3880-3889.

## 2. GRAAL-2003

Definição de respondedor

Mau Respondedor: blastos em sangue periférico  $\geq$  1000/mm<sup>3</sup> no D0 e/ou blastos em medula óssea  $\geq$  5% no D8.

Bom Respondedor: blastos em sangue periférico  $<$  1000/mm<sup>3</sup> no D0 e blastos em medula óssea  $<$  5% no D8.

### 2.1 Pré-fase de corticoide

Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> VO do D-7 ao D-1.

Metotrexato: 15 mg IT do D-7 ao D-4.

### 2.2 Indução

Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D14.

Daunorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup>/dia do D1 ao D3.

Daunorrubicina: 30 mg/m<sup>2</sup>/dia no D15 e D16.

Vincristina: 2 mg IV no D1, D8, D15 e D22.

Asparaginase: 6000 UI/m<sup>2</sup>/dia no D8, D10, D12, D20, D22, D24, D26 e D28.

Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup>/dia no D1.

Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup>/dia no D15 (LLA-B e Bons respondedores).

Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> IV 12/12h no D15 e D16 (LLA-T ou Maus respondedores).

Filgrastim: 300 mcg SC ou IV a partir do D17 até recuperação de neutrófilos

Potencial Emetogênico para Indução: moderado. Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

### 2.3 Resgate (para quem não entrou em RC após indução)

Idarubicina: 12 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D3.

Citarabina: 2000 mg/m<sup>2</sup> IV 12/12h do D1 ao D4.

Filgrastim: 300 mcg SC ou IV a partir do D9 até recuperação de neutrófilos.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina.

Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

**Potencial Emetogênico para Resgate:** moderado.

## 2.4 Consolidação

Consolidação consiste de 9 blocos de terapia administrados a cada 2 semanas, com algumas modificações no esquema devido à recuperação hematológica. Intensificação tardia é administrada entre blocos 6 e 7. Transplante alogênico é realizado após blocos 3 ou 6, dependendo da disponibilidade de doador.

### **Blocos 1, 4 e 7:**

Citarabina: 2000 mg/m<sup>2</sup> IV 12/12h no D1 e D2.

Dexametasona: 10 mg VO 12/12h no D1 e D2.

Asparaginase: 10000 UI/m<sup>2</sup> no D3.

Filgrastim: 300 mcg do D7 ao D13.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina.

Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

### **Blocos 2, 5 e 8:**

Metotrexato: 3000 mg/m<sup>2</sup> IV em BIC em 24 horas no D15.

Folinato de cálcio: 15 mg IV 6/6h por 8 doses, iniciando 12 horas após término do metotrexato; modificações de dose baseadas nos níveis do metotrexato.

Vincristina: 2 mg IV no D15.

Asparaginase: 10000 UI/m<sup>2</sup> no D16.

Mercaptopurina: 60 mg/m<sup>2</sup>/dia do D15 ao D21.

Filgrastim: 300 mcg do D22 ao D27.

### **Blocos 3, 6 e 9:**

Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D29 e D30.

Etoposídeo: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D29 e D30.

Metotrexato: 25 mg/m<sup>2</sup> IV no D29.

Filgrastim: 300 mcg a partir do D31 até recuperação de neutrófilos.

**Potencial Emetogênico para Consolidação:** moderado (para todos os blocos).

## 2.5 Intensificação Tardia (administrar entre blocos 6 e 7)

### **Para pacientes em RC após primeiro ciclo de indução**

Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup>/dia VO do D1 ao D14.

Vincristina: 2 mg IV no D1, D8 e D15.

Daunorrubicina: 30 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D3.

Asparaginase: 6000 UI/m<sup>2</sup>/dia no D8, D10, D12, D18, D20 e D22.

Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> IV 12/12h no D15.

Filgrastim: 300 mcg quando neutrófilos < 500/mm<sup>3</sup>, até recuperação neutrófilos.

### **Para pacientes em RC após resgate**

Idarrubicina: 9 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Citarabina: 2000 mg/m<sup>2</sup> IV 12/12h do D1 ao D4.

Filgrastim: 300 mcg SC ou IV a partir do D9 até recuperação neutrófilos.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina.

Colírio de dexametasona 0,1%: 01 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

**Potencial Emetogênico para Intensificação Tardia:** moderado

## 2.6 Manutenção (por 24 meses após término da consolidação)

Prednisona: 40 mg/m<sup>2</sup>/dia VO do D1 ao D7.

Vincristina: 2 mg IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 12 ciclos.

Metotrexato: 25 mg/m<sup>2</sup> VO semanalmente por 24 meses.

Mercaptopurina: 60 mg/m<sup>2</sup>/dia VO por 24 meses.

**Potencial Emetogênico:** mínimo para os intravenosos.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Profilaxia Doença SNC.

### **Quimioterapia Intratecal**

Metotrexato 15 mg, citarabina 40 mg e solumedrol 40 mg.

Administrar D1 e D8 da indução; administrar D29 de cada sequência de 3 consolidações; administrar D1 da intensificação tardia; total: 7 aplicações.

### **Radioterapia SNC**

1800 cGy administrado antes do início da manutenção. Mercaptopurina 60 mg/m<sup>2</sup>/dia VO durante radioterapia SNC.

Tratamento Doença SNC

### **Quimioterapia Intratecal**

Metotrexato 15 mg, citarabina 40 mg e solumedrol 40 mg.

Administrar 8 injeções entre D-7 e D21 da indução; 4 injeções durante 2 primeiros blocos de consolidação; 1 injeção no D29 do bloco 3 e bloco 6 de consolidação; total: 14 aplicações.

### **Radioterapia SNC**

2400 cGy administrado antes do início da manutenção ou 1500 cGy administrado antes início TMO. Mercaptopurina 60 mg/m<sup>2</sup>/dia VO durante radioterapia SNC.

*Huguet F, ET al. Pediatric inspired therapy in adults with Philadelphia-chromosome negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAAL-2003 study. J Clin Oncol 2009; 27:911-918*

## **3. BFM standard (CCG-BFM)**

### **3.1 Indução**

Vincristina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por 4 semanas.

Daunorrubicina: 25 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por 4 semanas.

Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup>/dia por 28 dias.

Asparaginase: 6000 UI/m<sup>2</sup> IM 3 vezes por semana por 9 doses.

Intratecal: citarabina IT (60 - 100 mg) no D0 e metotrexato IT D14 (12 - 15 mg).

**Potencial Emetogênico:** moderado.

### **3.2 Consolidação (5 semanas)**

Prednisona: 7,5 mg/m<sup>2</sup> no D0 e 3,75 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D2.

Ciclofosfamida: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D0 e D14.

Mercaptopurina: 60 mg/m<sup>2</sup> VO do D0 ao D27.

Vincristina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> no D14, D21, D42 e D49.

Citarabina: 75 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D4, do D8 ao D11, do D15 ao D18 e do D22 ao D25.

Metotrexato\*: 12 mg IT no D1, D8, D15 e D22.

Radioterapia\*: cranial 1800 cGy; 2400 cGy e espinhal 600 cGy.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

### **3.3 Fase de manutenção precoce (8 semanas)**

Mercaptopurina: 60 mg/m<sup>2</sup> VO do D0 ao D41.

Metotrexato: 15 mg/m<sup>2</sup> VO no D0, D7, D14, D21, D28 e D35.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

### 3.4 Fase de manutenção tardia (7 semanas)

#### 3.4.1 Fase de reindução (4 semanas)

Dexametasona: 10 mg/m<sup>2</sup> VO do D0 ao D20.

Vincristina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV no D0, D14 e D21.

Doxorrubicina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV no D0, D7 e D14.

#### 3.4.2 Fase de reconsolidação (3 semanas)

Asparaginase: 6000 IU/m<sup>2</sup> IM no D3, D5, D7, D10, D12 e D14.

Vincristina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV, D42, D49.

Ciclofosfamida: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D28.

Tioguanina: 60 mg/m<sup>2</sup> do D28 ao D41.

Citarabina: 75 mg/m<sup>2</sup> SC ou IV do D29 ao D32 e do D36 ao D39.

Metotrexato: 12 mg IT no D29 e D36.

**Potencial Emetogênico:** moderado (reindução e reconsolidação).

### 3.5 Fase de manutenção a longo prazo (12 semanas)

Vincristina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV no D0, D28 e D56.

Prednisona: 40 mg/m<sup>2</sup> VO do D0 ao D14, do D28 ao D32 e do D56 ao D60.

Mercaptopurina: 75 mg/m<sup>2</sup> VO do D0 ao D83.

Metotrexato: 20 mg/m<sup>2</sup> VO no D7, D14, D21, D28, D35, D42, D49, D56, D63, D70, D77.

Metotrexato: 12 mg IT no D0

**Potencial Emetogênico:** mínimo para intravenosos.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

\* Pacientes com doença em SNC ao diagnóstico não recebem metotrexato IT no D15 e D22 da terapia de consolidação.

\* Durante as primeiras 2 semanas de consolidação, pacientes sem doença no SNC ao diagnóstico recebem 1800 CGy de RxT cranial em 10 sessões; pacientes com doença no SNC ao diagnóstico recebem 2400 cGy em 12 sessões e 600 cGy no eixo espinhal em 3 sessões.

Os ciclos de terapia de manutenção devem ser repetidos até a duração total da terapia. Iniciando no período de manutenção até 2 anos para mulheres e 3 anos para os homens.

*Stock, W, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. Blood 2008; 112:1646.*

## 4. BFM intensificado (augmented BFM)

### 4.1 Indução

Vincristina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por 4 semanas.

Daunorrubicina: 25 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por 4 semanas.

Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup>/dia por 28 dias.

Asparaginase: 6000 IU/m<sup>2</sup> IM 3 vezes por semana por 9 doses.

Intratecal: citarabina IT (60 - 100 mg) no D0 e metotrexato IT D14 (12 - 14 mg).

**Potencial Emetogênico:** moderado.

### 4.2 Consolidação (9 semanas)

Ciclofosfamida: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D0 e D28.

Citarabina: 75 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D4, do D8 ao D11, do D29 ao D32 e do D36 ao D39.

Mercaptopurina: 60 mg/m<sup>2</sup> VO do D0 ao D13 e do D28 ao D41.  
Vincristina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> no D14, D21, D42 e D49.  
Asparaginase: 6000 U/m<sup>2</sup> IM D14, 16, 18, 21, 23, 25, 42, 44, 46, 49, 51, 53.  
Metotrexato\*: 12 mg IT no D1, D8, D15 e D22.  
Radioterapia\*: cranial 1800 cGy; 2400 cGy, espinhal 600 cGy e testicular 2400 cGy.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

#### 4.3 Fase de manutenção precoce (8 semanas)

Vincristina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> no D0, D10, D20, D30 e D40.  
Metotrexato: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D0, D10, D20, D30 e D40 (escalonar 50 mg/m<sup>2</sup> por dose).

Asparaginase: 15000 UI/m<sup>2</sup> IM no D1, D11, D21, D31 e D41.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

#### 4.4 Fase de intensificação tardia I (8 semanas)

##### 4.4.1 Fase de reindução (4 semanas)

Dexametasona: 10 mg/m<sup>2</sup> VO do D0 ao D20.  
Vincristina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV no D0, D14 e D21.  
Doxorrubicina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV no D0, D7 e D14.

##### 4.4.2 Fase de reconsolidação (4 semanas)

Asparaginase: 6000 UI/m<sup>2</sup> IM no D3, D5, D7, D10, D12 e D14.  
Vincristina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV no D42 e D49.  
Ciclofosfamida: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D28.  
Tioguanina: 60 mg/m<sup>2</sup> do D28 ao D41.  
Citarabina: 75 mg/m<sup>2</sup> SC ou IV do D29 ao D32 e do D36 ao D39.  
Metotrexato\*: 12 mg IT no D29 e D36.  
Asparaginase: 6000 UI/m<sup>2</sup> IM no D42, D44, D46, D49, D51 e D53.

**Potencial Emetogênico:** moderado (reindução e reconsolidação).

#### 4.5 Fase de manutenção II (8 semanas)

Vincristina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV no D0, D10, D20, D30 e D40.  
Metotrexato: 100 mg/m<sup>2</sup> IV no D0, D10, D20, D30 e D40 (escalonar 50 mg/m<sup>2</sup> por dose).

Asparaginase: (L - R): 15000 UI/m<sup>2</sup> no D1, D11, D21, D31 e D41.

Metotrexato: 12 mg IT no D0, D20 e D40.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

#### 4.6 Fase de intensificação tardia II (8 semanas)

Idem intensificação tardia I.

#### 4.7 Fase de manutenção a longo prazo (12 semanas)

Vincristina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV no D0, D28 e D56.  
Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> VO do D0 ao D14, do D28 ao D32 e do D56 ao D60.  
Mercaptopurina: 75 mg/m<sup>2</sup> VO do D0 ao D83.  
Metotrexato: 20 mg/m<sup>2</sup> VO no D7, D14, D21, D28, D35, D42, D49, D56, D63, D70, D77.  
Metotrexato: 12 mg IT no D0.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

\* Pacientes com doença em SNC ao diagnóstico não recebem metotrexato IT no D15 e D22 da terapia de consolidação.

\* Durante as primeiras 2 semanas de consolidação, pacientes sem doença no SNC ao diagnóstico recebem 1800 CGy de RxT cranial em 10 sessões; pacientes com doença no SNC ao diagnóstico recebem 2400 cGy em 12 sessões e 600 cGy no eixo espinhal em 3 sessões.

Os ciclos de terapia de manutenção devem ser repetidos até a duração total da terapia. Iniciando no período de manutenção até 2 anos para mulheres e 3 anos para os homens.

*Stock, W, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. Blood 2008; 112:1646.*

## 5. Augmented Hyper-CVAD

### Ciclos 1, 3, 5 e 7:

Ciclofosfamida: 300 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas a cada 12 horas por 6 doses do D1 ao D3 (dose total de 1800 mg/m<sup>2</sup>).

Mesna: 600 mg/m<sup>2</sup> IV em 24 horas do D1 ao D3, terminando 6 horas após a última dose de ciclofosfamida.

Vincristina: 2 mg IV no D1, D8 e D15.

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV em 24 horas no D4 (infundir em 48 horas de FE<50%).

Dexametasona: 80 mg VO ou IV do D1 ao D4 e do D15 ao D18.

Asparaginase: 20000UI IV no D1, D8 e D15.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

### Ciclos 2, 4, 6 e 8:

Metotrexato: 200 mg/m<sup>2</sup> IV acima de 2 horas, seguido de 800 mg/m<sup>2</sup> IV em 22 horas no D1.

Somente liberar dose de MTX após alcalinização de urina e pH >7.

Folinato de cálcio: 15 mg IV a cada 6 horas por 8 doses ou até que nível sérico de metotrexato < 0.1 µmol/L, começando 24 horas após o término da infusão de metotrexato. Aumento do resgate com folinato de cálcio para 50 - 100 mg IV a cada 4 - 6 horas se níveis de metotrexato acima de 20 µmol/L ao término da infusão, se > 1 µmol/L após 24 horas da infusão ou se > 0.1 µmol/L após 48 horas da infusão.

Citarabina: 3000 mg/m<sup>2</sup> IV acima de 2 horas a cada 12 horas por 4 doses no D2 e D3.

Reduzir para 1000 mg/m<sup>2</sup> se: idade > 60 anos; creatinina > 1.5 mg/dL, MTX > 20 micron na hora "0" (por neurotoxicidade) reduzir para 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia em infusão contínua no D2 e D3 para toxicidade cerebelar reversível relacionada ao citarabina grau 2 ou 3.

Vincristina: 2 mg IV no D1, D8 e D15.

Dexametasona: 80 mg VO ou IV do D1 a D4 e do D15 ao D18.

Asparaginase: 20000 UI IV no D1, D8 e D15.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina.

Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Profilaxia do SNC.

Metotrexato: 12 mg IT no D2.

Citarabina: 100 mg IT no D8.

Fatores de risco para LLA em SNC: DHL  $\geq$  1,400 U/L, % de células em Fase S+G2M  $>$  14%.

Escore de Risco: Alto (1 ou 2 fatores de risco), Baixo (nenhum fator de risco), Desconhecido (um fator de risco desconhecido).

Número de injeções IT: 16 (linfoma de Burkitt), 8 (risco elevado ou desconhecido), 6 (risco baixo).

Terapia de suporte

Ciprofloxacino: 500 mg VO 2 vezes ao dia.

Fluconazol: 200 mg/dia VO.

Aciclovir: 200 mg VO 2 vezes ao dia.

Filgrastim: 10 mcg/kg/dia iniciar 24 horas após o término da quimioterapia (ex: no dia 5 da terapia Hyper-CVAD e no dia 4 de terapia de alta-dose de metotrexato e citarabina).

Ajuste de Dose

Citarabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> (pacientes 60+ anos de idade, creatinina  $\geq$  1.5 mg/dL ou metotrexato após término da infusão  $\geq$  20 mol/L).

Vincristina: 1 mg para bilirrubina total 2 - 3 mg/dL ou neuropatia periférica persistente ou vincristina suspensa se bilirrubina total  $>$  3 mg/dL, neuropatia grau 3 - 4, ou íleo paralítico grau 3 - 4.

Doxorrubicina: diminuída 50% para bilirrubina total 2 - 3 mg/dL, 75% se bilirrubina total 3 - 5 mg/dL e suspensa se bilirrubina total  $>$  5 mg/dL.

Metotrexato: diminuído 50% se clearance de creatinina calculado 10 - 50 mL/min (suspensão se clearance  $<$  10 mL/min) ou se derrame pleural/ascite presente (com toracocentese e paracentese conforme possível) ou diminuído para 25 - 50% se excreção metotrexato tardia, nefrotoxicidade ou mucosite grau 3+ com ciclos anteriores.

*Faderl, et al. Augmented Hyper-CVAD in adult ALL salvage therapy : the MDACC experience of hyper CVAD using dose intense vincristine, dexamethasone and pegaspargase Protocol ID03-0166.*

## 6. RELAL – Regime de Resgate

### 6.1 Indução

Vindesina: 2 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Mitoxantrona: 12 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D2 e D3.

Ciclofosfamida: 1,5 g/m<sup>2</sup> no D1.

Citarabina: 1,2 g/m<sup>2</sup> (dose intermediária) IV em 2 horas a cada 12 horas do D1 ao D4

Prednisolona: 80 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D4.

Metotrexato: 500 mg/m<sup>2</sup> no D5, sendo 1/3 da dose como IV push e 2/3 como IV durante 4 horas.

**Recomendação:** administrar colírio de dexametasona a cada 8 horas até 24 horas após a última dose de citarabina.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Obs.:** pacientes que alcançarem remissão completa devem ser direcionados diretamente para transplante de células tronco dentro de três meses. Se este procedimento não pode ser realizado tão cedo, iniciar consolidação.

### 6.2 Consolidação

### 6.2.1 Segundo curso do regime RELAL

ou

### 6.2.2 Ifosfamida + Citarabina + Etoposídeo

Ifosfamida: 5 g/m<sup>2</sup> IV no D1.

Citarabina: 1,2 g/m<sup>2</sup> IV em 2 horas a cada 12 horas do D1 ao D4.

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D4.

Metilprednisolona: 80 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D5.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Rodrigo Martino, et al. Intensive salvage chemotherapy for primary refractory or first relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: results of a prospective trial. *Haematologica* 1999;84:505-510.

### 7. Ara-C + Mitoxantrona

Citarabina: 3000 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas do D1 ao D5.

Mitoxantrona: 60 - 80 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos no D3.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Weiss M, et al. Cytarabine with high-dose mitoxantrone induces rapid complete remissions in adult acute lymphoblastic leukemia without the use of vincristine or prednisone. *J Clin Oncol* 1996;14:2480-2485.

## 6. LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

### 1. CVP

Ciclofosfamida: 400 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D5 (ou 800 mg/m<sup>2</sup> IV no D1).

Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 (dose máxima 2 mg).

Prednisona: 100 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado para os intravenosos.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Raphael B, et al. Comparison of chlorambucil and prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone as initial treatment for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of an Eastern Cooperative Oncology Group randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 1991;9:770-776.

### 2. FC

Ciclofosfamida: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Fludarabina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 ou 28 dias.

Terapia de suporte

Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana.

Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, a partir do D8, até recuperação, contagem linfocitária >200/mm<sup>3</sup> ou 2 meses após término da terapia.

Alopurinol: 300 mg VO durante 1º ciclo de tratamento.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Keating M J, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 1998;92:1165-1171.

### 3. Clorambucila

Clorambucila: 6 - 14 mg/dia VO como terapia de indução e então 0,7 mg/kg VO por 2 - 4 dias.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas

e vômitos dos agentes orais.

Dighiero G, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia French cooperative Group on chronic Lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1998;338:1506-1514.

#### 4. Clorambucila + Rituximabe

Clorambucila: 8 mg/m<sup>2</sup>/dia VO do D1 ao D7 ciclos 1 ao 8.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no ciclo 3 e 500 mg/m<sup>2</sup> nos ciclos 4 ao 8.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

Caso paciente apresente resposta, ou submetê-lo à manutenção com rituximabe 375 mg/m<sup>2</sup> a cada 2 meses por 2 anos observá-lo clinicamente.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

F. R. Mauro, et al. A phase II study of chlorambucil plus rituximab followed by maintenance versus observation in elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results of the induction phase. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 6629).

#### 5. Fludarabina

Fludarabina: 20 - 30 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

Terapia de suporte

Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semanas.

Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, a partir do D8, até recuperação, contagem linfocitária >200/mm<sup>3</sup> ou 2 meses após término da terapia.

Alopurinol: 300 mg VO durante 1º ciclo de tratamento.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Keating MJ, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimen as initial therapy. *Blood* 1988;92:1165-1171.

#### 6. FP

Fludarabina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Prednisona: 30 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

Terapia de suporte

Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana.

Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, a partir do D8, até recuperação, contagem linfocitária >200/mm<sup>3</sup> ou 2 meses após término da terapia.

Alopurinol: 300 mg VO durante 1º ciclo de tratamento.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

O'Brien S, et al. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment. *Blood* 1993;82:1695-1700.

#### 7. FR

Fludarabina: 25 - 30 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D3 e D5.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

Terapia de suporte

Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana.

Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, a partir do D8, até recuperação, contagem linfocitária >200/mm<sup>3</sup> ou 2 meses após término da terapia.

Alopurinol: 300 mg VO durante 1º ciclo de tratamento.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Byrd JC, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B9712. *Blood* 2003;101:6-14.

## 8. FCR

### Ciclo 1:

Fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV do D2 ao D4.

Ciclofosfamida: 250 mg/m<sup>2</sup> IV do D2 ao D4.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> no D1.

### Ciclo 2 - 6:

Fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Ciclofosfamida: 250 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Rituximabe: 500 mg/m<sup>2</sup> no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Terapia de suporte

Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana.

Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, a partir do D8, até recuperação, contagem linfocitária >200/mm<sup>3</sup> ou 2 meses após término da terapia.

Keating M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for CLL. *J Clin Oncol* 2005;22:4079-4088.

## 9. FCR-Lite

### Ciclo 1:

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Rituximabe: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D14.

Fludarabina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos do D2 ao D4.

Ciclofosfamida: 150 mg/m<sup>2</sup> IV em 60 minutos do D2 ao D4.

Alopurinol: 300 mg/dia VO do D1 ao D10.

### Ciclos 2 - 6:

Rituximabe: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e no D14.

Fludarabina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos do D1 ao D3.

Ciclofosfamida: 150 mg/m<sup>2</sup> IV em 60 minutos do D1 ao D3.

Manutenção:

Rituximabe 500 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 3 meses até recidiva.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Terapia de Suporte

Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana.

Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, a partir do D8, até recuperação, contagem linfocitária >200/mm<sup>3</sup> ou 2 meses após término da terapia.

Alopurinol: 300 mg VO durante 1º ciclo de tratamento.

Fonn KA, et al. Chemoimmunotherapy with low dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:498-503.

## 10. Alemtuzumabe

Alemtuzumabe: 3 mg no D1, 10 mg no D2 e 30 mg no D3 IV em 2 horas.

Alemtuzumabe: 30 mg IV 3x por semana até o total de 12 semanas (incluindo a semana com escalonamento).

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

**Potencial Anafilático:** moderado.

Terapia de suporte

Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana.

Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, a partir do D8, até recuperação, contagem linfocitária  $>200/mm^3$  ou 2 meses após término da terapia.

Antigenemia CMV: 2 vezes por mês até 3 meses após término da terapia.

Alopurinol: 300 mg VO durante 1º ciclo de tratamento.

Hillmen P, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616-5623.

## 11. Rituximabe + Alemtuzumabe

### Ciclo 1:

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D8, D15 e D22.

Alemtuzumabe: 30 mg/dia IV em infusão contínua do D2 ao D7.

Alemtuzumabe: 30 mg/dia SC no D10, D12, D17, D19, D24 e D26.

### Ciclo 2 - 3 (opcional):

Rituximabe: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8, D15 e D22.

Alemtuzumabe: 30 mg/dia SC no D3, D5, D10, D12, D17, D19, D24 e D26.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

**Potencial Anafilático:** moderado.

Terapia de suporte

Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana, até 3 meses após término do tratamento.

Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, até 3 meses após término do tratamento.

Antigenemia CMV: 2 vezes por mês até 3 meses após término da terapia.

Alopurinol: 300 mg VO durante 1º ciclo de tratamento.

Faderl S, et al. Alemtuzumab by continuous intravenous infusion followed by subcutaneous injection plus rituximab in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia recurrence. *Cancer* 2010;116:2360-2365.

## 12. Bendamustina + Rituximabe

### Ciclo 1:

Bendamustina: 70 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D2.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

### Ciclos 2 - 6:

Bendamustina: 70 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D2.

Rituximabe: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Terapia de Suporte

Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana, até 3 meses após término do tratamento.

Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia, até 3 meses após término do tratamento.

Alopurinol: 300 mg VO durante 1º ciclo de tratamento.

Firsten K, et al. Bendamustine in combination with rituximab for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II Trial of the German CLL Study Group. *Blood* 2008; 112:Abstract 330

## 13. Rituximabe + Corticoide em Dose Alta

### Ciclos 1 - 3:

Metilprednisolona: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia IV em 90 minutos, do D1 ao D5.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 4 semanas.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

**Potencial Anafilático:** moderado.

Terapia de suporte

Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana, até 3 meses após término do tratamento.

Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia até 3 meses após término do tratamento.

Alopurinol: 300 mg VO durante 1º ciclo de tratamento.

Castro JE, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008; 22:2048-53

## 14. OFAR

### Ciclos 1 - 6:

Oxaliplatina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D4.

Fludarabina: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D2 e D3.

Citarabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D2 e D3.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D3 (Ciclo 1) e no D1 (Ciclos 2 - 6).

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina com colírio de dexametasona.

Terapia de Suporte

Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana, até 3 meses após término do tratamento.

Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia até 3 meses após término do tratamento.

Antigenemia CMV: 2 vezes por mês até 3 meses após término da terapia.

Alopurinol: 300 mg VO durante 1º ciclo de tratamento.

Tsimberidou AM, et al. Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:196-203.

## 15. CFAR

### Ciclo 1:

Ciclofosfamida: 250 mg/m<sup>2</sup> IV do D3 ao D5.

Fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV do D3 ao D5.

Alentuzumabe: 30 mg IV no D1, D3 e D5.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D2 (ciclo 1) e 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D2 (ciclo 2 - 6).

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe e alentuzumabe.

### Pré-medicação:

Rituximabe e alentuzumabe (30 minutos antes da infusão da droga).

Difenidramina: 50 mg IV.

Dipirona: 1000 mg IV.

Hidrocortisona: 100 mg IV.

Terapia de suporte

Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana, até 3 meses após término do tratamento.

Aciclovir: 400 mg VO 2 vezes ao dia até 3 meses após término do tratamento.

Antigenemia CMV: 2 vezes por mês até 3 meses após término da terapia.

Alopurinol: 300 mg VO durante 1º ciclo de tratamento.

Badoux XC, et al. Chemoinmunotherapy with Cyclophosphamide, Fludarabine, Alentuzumab and Rituximab (CFAR) Is Effective in Relapsed Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood* 2009;114:Abs3431.

## 7. LINFOMA DE HODGKIN

### 1. ABVD

Doxorrubicina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D15.

Bleomicina: 10 U/m<sup>2</sup> IV no D1 e D15.

Vimblastina: 6 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D15.

Dacarbazina: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D15.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Canellos GP, et al. Chemotherapy of Advanced Hodgkin's Disease with MOPP, ABVD, or MOPP Alternating with ABVD. NEJM 1992;327:1478-84.*

### 2. BEACOPP escalonado

Bleomicina: 10 mg/m<sup>2</sup> IV no D8.

Etoposídeo: 200 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Doxorrubicina: 35 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 1250 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV no D8 (dose máxima 2 mg).

Procarbazina: 100 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D7.

Prednisona: 40 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D14.

Filgrastim: 5 mcg/kg/dia SC, iniciando no D8 até a recuperação dos neutrófilos.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Diehl V, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 2003 Jun 12;348(24):2386-95.*

### 3. DHAP

Dexametasona: 40 mg VO do D1 ao D4.

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV em infusão contínua por 24 horas no D1.

Citarabina: 2000 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas 12/12h no D2.

Filgrastim: 300 mcg SC do D4 ao D13.

Devem ser realizados 2 - 4 ciclos e, no caso de resposta, coleta de células progenitoras e posterior TMO.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina com colírio de dexametasona.

*Josting A, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. Ann Oncol 2002;13:1628.*

### 4. ICE

Ifosfamida: 5000 mg/m<sup>2</sup> IV no D2.

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Carboplatina: AUC 5 IV no D2.

A ifosfamida deve ser associada a mesna na dose de 5000 mg/m<sup>2</sup>.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

Filgrastim: 5 mcg/kg do D5 ao D12.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Abali H, et al. Comparison of ICE (Ifosfamide-Carboplatin-Etoposide) Versus DHAP (Cytosine Arabinoside-Cisplatin-Dexamethasone) as Salvage Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoma. Cancer investigation 2008;26 (4): 401-406.*

## 5. Gencitabina

Gencitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Santoro A, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2000;18:2645-2619.

## 6. Gencitabina + Vinorelbina + Doxorubicina Lipossomal Peguilada

Doxorubicina Lipossomal Peguilada: 15 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8 em 30 - 60 minutos.

Vinorelbina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8 em 10 minutos, sendo a 1º droga.

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8 em 30 minutos, sendo a 2º droga.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Barlet N. L. et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Annals of Oncology* 2007;18:1071-1079.

## 7. Brentuximabe Vedotina

Brentuximabe Vedotina: 1,8 mg/kg IV em 30 minutos.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no máximo 16 ciclos, progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Younes A, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1812-21.

## 8. IGEV

Ifosfamida: 2000 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D4.

Gencitabina: 800 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D4.

Vinorelbina 20 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Prednisolona: 100 mg IV do D1 ao D4.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Santoro A, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007;92(1):35-41.

# 8. LINFOMA NÃO-HODGKIN B INDOLENTE

## 1. Rituximabe (LNH Folicular)

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por 4 semanas.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

**Potencial Anafilático:** moderado.

Colombat P et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97(1):101-6.

## 2. R – CVP (linfomas CD20 positivo)

Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> VO no D1.

Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 (dose máxima 2 mg).

Prednisona: 40 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D5.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 8 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Marcus R. et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *BLOOD*, 2005;105: 1417.

### 3. R – CHOP

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> no D1.

Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 (dose máxima 2 mg).

Prednisona: 100 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Hiddemann W; et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106(12):3725-32. Epub 2005 Aug 25.

### 4. R-FND

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D0.

Fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Mitoxantrona: 10 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Dexametasona: 20 mg VO do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe

Terapia de suporte

Sulfametoxazol: 800 mg/dia + trimetoprima: 160 mg/dia VO, 3 dias por semana, até 3 meses após término do tratamento.

McLaughlin P; et al. Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. *Semin Oncol*. 2000;27(6 Suppl 12):37-41.

### 5. FCR

Fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Ciclofosfamida: 300 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Repetir o ciclo a cada 21 dias por 4 ciclos.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV com início 2 semanas após o primeiro ciclo FC e então no D1 de cada ciclo seguinte.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Sacchi S, et al. Rituximab in Combination With Fludarabine and Cyclophosphamide in the Treatment of Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. *Cancer* 2007;110:121-8.

### 6. Bendamustina e Rituximabe

Bendamustina: 90 mg/m<sup>2</sup>/dia IV em 30 minutos no D1 e D2.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup>/dia IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Rummel M J, et al. Bendamustine Plus Rituximab Is Effective and Has a Favorable Toxicity Profile in the Treatment of Mantle Cell and Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma *J Clin Oncol* 2005; 23(15):3383-3389.

## 7. Manutenção com Rituximabe

Início 8 semanas após o último tratamento de indução.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 8 semanas durante 2 anos.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

**Potencial Anafilático:** moderado.

Gilles Salles, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial *Lancet* 2010; 377: 42-51.

# 9. LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS B

## 1. R-CEOP

Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Etoposídeo: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e 100 mg/m<sup>2</sup> VO no D2 e D3.

Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 (dose máxima 2 mg).

Prednisona: 100 mg VO do D1 ao D5.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias..

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Moccia A A, et al. R-CHOP with Etoposide Substituted for Doxorubicin (R-CEOP): Excellent Outcome in Diffuse Large B Cell Lymphoma for Patients with a Contraindication to Anthracyclines. Oral Session: Lymphoma: Chemotherapy, excluding Pre-Clinical Models - Non-Hodgkin Lymphoma: Therapy Monday, 2009;11:45 AM 208-210 (Ernest N. Morial Convention Center).

## 2. CHOP + Rituximabe

Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 (dose máxima 2 mg).

Prednisona: 100 mg VO do D1 ao D5.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Coiffer B, et al. Rituximab plus CHOP in combination with CHOP chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma; an update of the GELA study. *N Engl J Med* 2002; 346:235-242.

## 3. R - CHOP com Doxorrubicina Lipossomal

(tratamento para pacientes idosos)

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> no D1.

Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Doxorrubicina Lipossomal: 30 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 (dose máxima 2 mg).

Prednisona: 100 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Zaja F, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47(10):2174-80.

#### 4. EPOCH + Rituximabe

Etoposídeo: 50 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D4.

Doxorrubicina: 10 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínua do D1 ao D4.

Vincristina: 0,4 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D4.

Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D15.

Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> IV no D5; começar após o término da infusão contínua.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Nadir	Ajuste de dose*
Nadir <b>neutrofílico</b> de, no mínimo, 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	Aumento de 20% para etoposídeo, doxorrubicina e ciclofosfamida sobre o último ciclo
Nadir <b>neutrofílico</b> < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L em 1-2 mensurações	Manter as doses do último ciclo
Nadir <b>neutrofílico</b> < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L em até 3 mensurações	Decréscimo de 20% para etoposídeo, doxorrubicina e ciclofosfamida sobre o último ciclo
<b>ou</b>	
Nadir <b>plaquetário</b> < 25 x 10 <sup>9</sup> /L em 1 mensuração	Decréscimo de 20% para etoposídeo, doxorrubicina e ciclofosfamida sobre o último ciclo

**Obs.:** rituximabe é administrado primeiro, seguido da infusão de etoposídeo, doxorrubicina e vincristina.

Sulfametoxazol: 800 mg + trimetoprima: 160 mg profilático 1 comprimido VO 2 vezes ao dia, 3 vezes por semana para reduzir o risco de infecção por *Pneumocystis carinii*.

Wilson W H, et al. Chemotherapy sensitization by rituximab: experimental and clinical evidence. *Semin Oncol* 2000; 27 (Suppl 12):30-36.

Wilson WH, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood* 2002;99:2685-2693.

#### 5. R - ESHAP

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Etoposídeo: 40 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D4.

Metilprednisolona: 500 mg IV do D1 ao D5.

Cisplatina: 25 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínua do D1 ao D4.

Citarabina: 2000 mg/m<sup>2</sup> IV no D5 após o término da infusão de cisplatina e etoposídeo.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina: solução oftálmica com prednisolona 1%, 2 gotas em cada olho 4 vezes ao dia e continuada por 48 horas até o término da infusão da citarabina.

*Velasquez W S, et al. ESHAP-an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. J Clin Oncol 1994;12:1169-1176.*

*Avilés A, et al. ESHAP Versus Rituximab-ESHAP in Frail Patients With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2010;10(2):125-128.*

## 6. R - DHAP

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 antes da quimioterapia. Quando no 1º ciclo, administrar dose adicional no D-1.

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV contínuo no D1.

Citarabina: 2000 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas, repetida 12 horas depois no D2.

Dexametasona: 40 mg/dia do D1 ao D4.

**Potencial Emetogênico:** alto com cisplatina.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

*Gisselbrecht C, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. J Clin Oncol 2010;28:4184-4190.*

## 7. ICE + Rituximabe (regime resgate)

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ifosfamida: 5000 mg/m<sup>2</sup> IV contínua por 24 horas no D4.

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV do D3 ao D5.

Carboplatina: AUC de 5, IV no D4.

Mesna: 5000 mg/m<sup>2</sup> IV na mesma bolsa de infusão de ifosfamida.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

Filgrastim: 5 mcg/kg do D7 ao D14.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

*Kewalramani T, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. BLOOD 2004; 103-10.*

## 8. R-GEMOX

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV em 100 minutos no D2.

Oxaliplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D2 após a gencitabina.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

*El Gnaoui T, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. Ann Oncol 2007; 18(8):1363-8.*

# 10. LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO

## 1. Bortezomibe + Rituximabe

Bortezomibe: 1,3 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D4, D8 e D11.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Agathocleous A, et al. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenström macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology*, 2010;151:346–353.

## 2. Rituximabe + Hyper CVAD

### Ciclos 1,3, 5 e 7

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 300 mg/m<sup>2</sup> IV por 3 horas do D1 ao D4 de 12/12h (total de 6 doses).

Mesna: 600 mg/m<sup>2</sup> IV em infusão contínua. Iniciar 1 hora pré-ciclofosfamida até 12 horas após a última dose de ciclofosfamida.

Doxorrubicina: 16,6 mg/m<sup>2</sup>/dia IV em 24 horas contínuo do D5 ao D7 (iniciar 12 horas após última dose de ciclofosfamida).

Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> (máximo de 2 mg) IV no D5 e D12.

Dexametasona: 40 mg IV ou VO do D2 ao D5 e do D12 ao D15.

Filgrastim: 5 mcg/kg/dia SC iniciar 24 horas após término da quimioterapia.

### Ciclos 2, 4, 6 e 8

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Metotrexato: 200 mg/m<sup>2</sup> IV no D2 por 2 horas, Seguido de 800 mg/m<sup>2</sup> IV por 22 horas.

Citarabina: 3000 mg/m<sup>2</sup> IV por 2 horas a cada 12 horas no D3 e D4 (total 4 doses).

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Pré-metotrexato (MTX), alcalinizar a urina, pH maior que 7,5 e manter neste nível até este quimioterápico ser completamente depurado.

Resgate do MTX com folinato de cálcio: iniciar 12 horas após o término da infusão: folinato de cálcio 50 mg, seguido de 15 mg VO a cada 6h por 8 doses. Nível sérico de metotrexato deve ser checado 24 e 48 horas após o fim da infusão e doses do folinato de cálcio devem ser aumentadas para 100 mg IV a cada 3 horas se o nível sérico do MTX superar o valor de 1 µmol/L ou 0,1 µmol/L em 24 e 48 horas, respectivamente.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina: solução oftálmica com prednisolona 1%, 2 gotas em cada olho 4 vezes ao dia e continuada por 48 horas até o término da infusão.

Romaguera J E, et al. High Rate of Durable Remissions After Treatment of Newly Diagnosed Aggressive Mantle-Cell Lymphoma With Rituximab Plus Hyper-CVAD Alternating With Rituximab Plus High-Dose Methotrexate and Cytarabine. *J Clin Oncol* 23:7013-2005.

## 3. CHOP + Rituximabe

Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 (dose máxima 2 mg).

Prednisona: 100 mg VO do D1 ao D15.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Lenz G, et al. *Immunochemotherapy With Rituximab and Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Significantly Improves Response and Time to Treatment Failure, But Not Long-Term Outcome in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results of a Prospective Randomized Trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG).* J Clin Oncol 2005;23:1984.

#### 4. FCM + Rituximabe

Fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV por 30 minutos do D2 ao D4.

Ciclofosfamida: 200 mg/m<sup>2</sup> IV por 4 horas do D2 ao D4.

Mitoxantrona: 8 mg/m<sup>2</sup> IV por 30 minutos no D2.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Sulfametoxazol: 800 mg + trimetoprima: 160 mg VO 2 vezes ao dia.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

Forstpointner R, et al. *The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group.* Blood 2004;104:3064 – 71.

#### 5. Protocolo Nordic Trial

##### 5.1 Indução e Mobilização de Células Tronco:

Maxi-CHOP21 (x3) alternado com citarabina altas doses (x3), sendo os ciclos realizados num intervalo de 3 semanas + rituximabe.

##### 5.1.1 Maxi-CHOP21

Ciclofosfamida: 1200 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Doxorrubicina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Vincristina: 2 mg total IV no D1.

Prednisona: 100 mg VO do D1 ao D5.

##### 5.1.2 Citarabina Altas Doses

Citarabina: 3000 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas, a cada 12 horas, no total de 4 doses.

Pacientes > 60 anos, administrar citarabina na dose de 2000 mg/m<sup>2</sup>.

##### 5.1.3 Rituximabe

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 dos ciclos 2, 3, 4 e 5, também no D1 e D9 do ciclo 6 (*purging in vivo*), no total de 6 doses.

#### 5.2 Consolidação:

Para o caso de atraso na unidade de transplante, é permitido administrar 1 ciclo extra com Maxi-CHOP21, citarabina altas doses, ou ambos.

#### 5.3 Terapia Alta Dose:

Após uma coleta suficiente de células tronco de no mínimo 2 x 10<sup>6</sup> células CD34+/kg, iniciar BEAM ou BEAC 1 - 2 semanas depois. Em seguida, efetuar infusão das células tronco.

##### 5.3.1 BEAM

Carmustina: 300 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV, 2 vezes ao dia, do D2 ao D5.

Citarabina: 400 mg/m<sup>2</sup> IV do D2 ao D5.

Melfalano: 140 mg/m<sup>2</sup> IV no D6.

### 5.3.2 BEAC

Carmustina: 300 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV, 2 vezes ao dia, do D2 ao D5.

Citarabina: 400 mg/m<sup>2</sup> IV do D2 ao D5.

Ciclofosfamida: 1,5 g/m<sup>2</sup> IV do D2 ao D5.

Se nessa fase o tratamento for postergado por razões de logística, uma terapia adicional com 1 ou 2 ciclos de R-Maxi-CHOP ou R-citarabina é permitida.

## 5.4 Terapia Profilática para o caso de Relapso Molecular

### 5.4.1 Rituximabe

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 4 semanas.

No acompanhamento, pacientes que se tornarem PCR-positivos na medula óssea ou sangue sem sinais clínicos de recaída podem ser submetidos à terapia com rituximabe para prevenir recaída clínica.

**Potencial Emetogênico:** alto (Maxi-CHOP, BEAM e BEAC), moderado (citarabina altas doses) e mínimo (rituximabe).

**Potencial Anafilático:** moderado para rituximabe.

*Geisler CH, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood 2008; 112(7): 2687-2693.*

## 6. Lenalidomida + Rituximabe

Lenalidomida: 20 mg VO do D1 ao D21.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 4 semanas.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

*M. Wang, et al. A phase III study of lenalidomide (Len) in combination with rituximab (R) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL) with early evidence of efficacy. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 2007;25(18):8030.*

# 11. LINFOMA DE BURKITT

## 1. Protocolo Magrath (Linfoma de Burkitt)

Ciclofosfamida: 1200 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Doxorrubicina: 40 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 (dose máxima 2 mg).

Prednisona: 40 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D5.

Metotrexato: 300 mg/m<sup>2</sup> IV no D10, por 60 minutos, então 60 mg/m<sup>2</sup> IV no D10 e D11, em 41 horas.

Resgate com folinato de cálcio: 15 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 6 horas por 8 doses, começando 24 horas após metotrexato no D12.

Citarabina intratecal: 30 mg/m<sup>2</sup> IT no D7, ciclo 1 apenas 45 mg/m<sup>2</sup> IT no D7, e nos ciclos subsequentes.

Metotrexato intratecal: 12,5 mg IT no D10, todos os ciclos.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Megrath I, et al. As effective therapy for both undifferentiated lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. *Blood* 1984;63:1102-1111.

## 2. R CODOX-M / IVAC (alternar regimes A e B por 2 vezes, total 4 ciclos)

### Regime A (CODOX-M)

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Ciclofosfamida: 800 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e 200 mg/m<sup>2</sup> IV do D2 ao D5.

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Vincristina: 2 mg IV bôlus no D1 e D8.

Metotrexato: 3000 mg/m<sup>2</sup> IV em 24h no D8.

Folinato de cálcio: 192 mg/m<sup>2</sup> IV, começando 36 horas após o início da infusão do metotrexato, e 12 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 6 horas até o metotrexato atingir nível sérico < 50 nM.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

### Regime B (IVAC)

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Ifosfamida: 1500 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Etoposídeo: 60 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Citarabina: 2000 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 12 horas no D1 e D2 (total de 4 doses).

Metotrexato: 12 mg IT no D5.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Profilaxia do Sistema Nervoso Central

Citarabina: 70 mg IT no D1 e D3.

Metotrexato: 12 mg IT no D15.

Tratamento de Linfoma de Burkitt com apresentação em SNC.

Durante os primeiros 2 ciclos:

Regime A: citarabina IT no D5 e metotrexato IT no D17.

Regime B: citarabina IT no D7 e D9.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina: solução oftálmica com prednisolona 1%, 2 gotas em cada olho 4 vezes ao dia e continuada por 48 horas até o término da infusão.

Magrath I et al. Adults and Children With Small Non-Cleaved-Cell Lymphoma Have a Similar Excellent Outcome When Treated With the Same Chemotherapy Regimen. *J Clin Oncol* 1996;14:925.

Corazzelli G, et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and 'unclassified' highly aggressive B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;156(2):234-44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08947.x. Epub 2011 Nov 21

## 3. Rituximabe + Hyper CVAD

### Ciclos 1,3, 5 e 7

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 300 mg/m<sup>2</sup> IV por 3 horas de 12/12h do D2 ao D4.

Doxorrubicina: 12,7 mg/m<sup>2</sup> IV em 24 horas contínuo do D5 ao D7, iniciada 12 horas após última dose de ciclofosfamida.

Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> (máximo de 2 mg) IV 12 horas após a última dose de ciclofosfamida e repetida no D12 do ciclo.

Dexametasona: 40 mg IV ou VO do D2 ao D5 e do D12 ao D15.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

**Nota:** 1 hora antes da administração de ciclofosfamida deve ser iniciado mesna 600 mg/m<sup>2</sup> IV por 24 horas do D2 ao D4 e completada 12 horas após a última dose de ciclofosfamida.

Profilaticamente deve-se utilizar filgrastim 5 mcg/kg SC, valaciclovir 500 mg VO, fluconazol 100 mg VO e levofloxacino 500 mg VO. Todos administrados diariamente por 10 dias, iniciando 24 a 36 horas após o fim da infusão de doxorubicina.

**Ciclos 2,4,6 e 8**

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Metotrexato: 200 mg/m<sup>2</sup> IV no D2 por 2 horas, Seguido de 800 mg/m<sup>2</sup> IV por 22 horas.

Citarabina: 3000 mg/m<sup>2</sup> IV por 2 horas a cada 12 horas no D3 e D4.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

**Nota:** antes do início do metotrexato, a urina deve ser alcalinizada para um pH maior que 6,8, sendo mantida neste nível até este quimioterápico ser completamente depurado.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina: solução oftálmica com prednisolona 1%, 2 gotas em cada olho 4 vezes ao dia. Deve ser iniciada no dia da infusão da citarabina e continuada por 7 dias.

Terapia de Resgate: folinato de cálcio 50 mg VO administrado como resgate do metotrexato 12 horas após a infusão deste, seguido de 15 mg VO a cada 6 horas por 8 doses.

Nível sérico de metotrexato deve ser checado 24 e 48 horas após o fim da infusão, e doses do folinato de cálcio devem ser aumentadas para 100 mg IV a cada 3 horas se o nível sérico do metotrexato superar o valor de 1 μmol/l ou 0,1 μmol/l em 24 e 48 horas, respectivamente.

Terapia de Suporte: profilaticamente deve-se utilizar filgrastim 5 mcg/kg SC, valaciclovir 500 mg VO, fluconazol 100 mg VO e levofloxacino 500 mg VO. Todos administrados diariamente por 10 dias, iniciando 24 a 36 horas após o fim da infusão de doxorubicina.

Romaguera J E, et al. Update of the M. D. Anderson Cancer Center experience with hyper-CVAD and rituximab for the treatment of mantle cell and Burkitt-type lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;8:557.

## 12. LINFOMA PRIMÁRIO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL

### 1. Protocolo de Quimioterapia isolada para linfoma primário de SNC

Metotrexato: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D10 e D20.

Lomustina\*: 40 mg/m<sup>2</sup> VO no D1.

Procarbazina\*: 60 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D7.

Metilprednisolona: 120 mg/m<sup>2</sup> VO ou IV em dias alternados do D1 ao D20 e 60 mg/m<sup>2</sup> do D21 ao D45.

Metotrexato 15 mg e citarabina 40 mg IT no D1, D5, D10 e D15.

Cuidados:

Iniciar metotrexato após alcalinização de urina e pH urinária >7,5.

Resgate com folinato de cálcio 25 mg iniciar: 24 horas após o término da administração do metotrexato IV a cada 6 horas por 3 dias e 10 mg a cada 6 horas por 2 dias após o metotrexato IT ou conforme nível sérico de

metotrexato.

Dia 45 - reavaliação

Se a doença é estável ou progressiva, suspender protocolo.

Se a resposta é parcial ou completa, realizar mais 5 ciclos a cada 6 semanas.

Metotrexato: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Lomustina\*: 40 mg/m<sup>2</sup> VO no D1.

Procarbazina\*: 60 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D7.

Metotrexato IT 15 mg e citarabina 40 mg no D1.

Resgate com folinato de cálcio: iniciar 24 horas após o término da infusão do metotrexato IV, folinato de cálcio 25 mg VO a cada 6 horas por 3 dias. Após o metotrexato IT iniciar folinato de cálcio 10 mg a cada 6 horas por 2 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

\* A dose de procarbazina e lomustina pode ser alterada por temodal na dose de 100 mg/m<sup>2</sup> por 5 dias.

\* JCO 2010; 28:4601 - 4608.

*Hoang-Xuan et al. Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study of the european organization for research and treatment of cancer brain tumor group. J Clin Oncol, 2003;21:2726-2731.*

## 2. Protocolo Abrey

Metotrexato: 3500 mg/m<sup>2</sup> IV acima de 2 horas a cada duas semanas por 5 doses.

Metotrexato Intratecal: 12 mg IT semanalmente a cada duas semanas após metotrexato IV.

Folinato de Cálcio: 10 mg IV a cada 6 horas por 12 doses, começando 24 horas após metotrexato IV 10 mg a cada 12 horas por 8 doses, começando 24 horas após metotrexato IT.

Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV a cada duas semanas, juntamente com metotrexato IV.

Procarbazina: 100 mg/m<sup>2</sup>/dia VO por 7 dias no 1°, 3° e 5° ciclo de metotrexato IV.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Obs.:** Uma vez que a quimioterapia é finalizada, a radioterapia do cérebro é realizada na dose total de 45 cGy.

*Abrey LE, et al. Treatment for primary CNS lymphoma; the next step. J Clin Oncol 2002;18:3144-3150.*

# 13. LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICO

## 1. CHOP

Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Vincristina: 1,2 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Prednisona: 40 mg/m<sup>2</sup>/dia VO do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

*Avilés A, et al. Results of a phase III clinical trial: CHOP versus CMED in peripheral T-cell lymphoma unspecified. Med Oncol. 2008;25(3):360-4.*

## 2. CMED

Ciclofosfamida: 2000 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Metotrexato: 300 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 seguido dentro de 24 horas por folinato de

cálcio (resgate): 15 mg IV a cada 6 horas no total de 12 doses.

Etoposídeo: 400 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D2.

Dexametasona: 20 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 14 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Avilés A, et al. Results of a phase III clinical trial: CHOP versus CMED in peripheral T-cell lymphoma unspecified ed. Med Oncol. 2008;25(3):360-4.*

### 3. HyperCVAD

#### Ciclos 1, 3, 5 e 7

Ciclofosfamida: 300 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas a cada 12 horas por 6 doses do D1 ao D3.

Mesna: 600 mg/m<sup>2</sup>/dia IV infusão contínua do D1 ao D3, terminando 6 horas após a última dose de ciclofosfamida.

Doxorrubicina: 25 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínuo no D4 e D5.

Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> (máximo 2 mg/dia) IV no D4 e no D11.

Dexametasona: 40 mg VO do D1 ao D4 e do D11 ao D14.

#### Ciclos 2, 4, 6 e 8

Metotrexato: 200 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 por 2 horas, seguido de 800 mg/m<sup>2</sup> IV por 22 horas.

Folinato de cálcio: 15 mg IV a cada 6 horas, 24 horas após o metotrexato.

Citarabina: 3000 mg/m<sup>2</sup> IV por 2 horas a cada 12 horas no D2 e D3.

Administrar ciclos a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina: solução oftálmica com prednisolona 1%, 2 gotas em cada olho 4 vezes ao dia. Deve ser iniciada no dia da infusão da citarabina e continuada por 7 dias.

*Escalón MP, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Cancer. 2005;103(10):2091-8.*

### 4. mIVAC

Ifosfamida: 1500 mg/m<sup>2</sup> IV em 60 minutos do D1 ao D5.

Mesna: 300 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus nas 0h, 4h e 8h depois da ifosfamida.

Citarabina: 2000 mg/m<sup>2</sup> IV 2 vezes ao dia, em 60 minutos no D1 a D2.

Etoposídeo: 60 mg/m<sup>2</sup> IV em 60 minutos do D1 ao D5.

Repetir a cada 28 dias, no total de 3 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

*Pereira J, et al. Modified Magrath IVAC regimen as second-line therapy for relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma in developing countries: The experience of a single center in Brazil. Leukemia Research, 2006;30:681-685.*

### 5. CHOEP

Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Vincristina: 2 mg IV no D1.

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Prednisona: 100 mg VO do D1 ao D5.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Pfreundschuh M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the*

## 14. LINFOMA DE CÉLULAS T/NK

### 1. Asparaginase + Metotrexato + Dexametasona (AspaMetDex)

L-asparaginase\*: 6000 UI/m<sup>2</sup> IM\*\* no D2, D4, D6 e D8.

Metotrexato: 3 g/m<sup>2</sup> no D1.

Dexametasona: 40 mg VO do D1 ao D4.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Recomendações:** para pacientes com idade acima de 70 anos, considerar redução de dose para metotrexato e dexametasona em 2 g/m<sup>2</sup> e 20 mg por 4 dias, respectivamente.

\* Para o caso de hipersensibilidade à asparaginase de *E. coli*, administrar erwinia asparaginase 20.000 UI/m<sup>2</sup>, mesmo esquema.

\*\* Exceto quando contraindicado.

Jaccard A, et al. *Effi cacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. Blood, february 2011;117(6):1834-1839.*

### 2. SMILE

Dexametasona: 40 mg IV do D2 ao D4.

Metotrexato: 2 g/m<sup>2</sup> IV em 6 horas no D1.

Ifosfamida: 1,5 g/m<sup>2</sup> IV do D2 ao D4.

Mesna: 300 mg/m<sup>2</sup> IV simultânea à Ifosfamida e 4 e 8 horas depois L-asparaginase: 6000 UI/m<sup>2</sup> IV no D8, D10, D12, D14, D16, D18 e D20.

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV do D2 ao D4.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

Iniciar folinato de cálcio 30 horas após o início do metotrexato.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Yamaguchi M, et al. *Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. Cancer Sci. 2008;99(5):1016.*

## 15. LEUCEMIA-LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO

### 1. CHOP

Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Vincristina: 1,2 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Prednisona: 40 mg/m<sup>2</sup>/dia VO do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

National Comprehensive Cancer Network®. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas guideline. Version 01.2012. Page 108.*

## 2. EPOCH

Etoposídeo: 50 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínuo 96 horas do D1 ao D4.

Vincristina: 0,4 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínuo 96 horas do D1 ao D4.

Doxorrubicina: 10 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínuo 96 horas do D1 ao D4.

Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup>/dia VO do D1 ao D5.

Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> em 30 minutos no D5.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas guideline. Version 01.2012. Page 108*

## 3. HyperCVAD alternado com MTX + Citarabina Altas Doses

### Ciclos 1, 3, 5 e 7:

Ciclofosfamida: 300 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas a cada 12 horas por 6 doses do D1 ao D3.

Mesna: 600 mg/m<sup>2</sup> IV infusão contínua do D1 ao D3, terminando 6 horas após a última dose de ciclofosfamida.

Vincristina: 2 mg IV nos D4 e D11.

Doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D4.

Dexametasona: 40 mg VO ou IV do D1 ao D4 e do D11 ao D14.

### Ciclos 2, 4, 6 e 8:

Metotrexato: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas, seguido de 800 mg/m<sup>2</sup> IV em 24 horas no D1.

Folinato de cálcio: 15 mg IV a cada 6 horas por 8 doses, começando 24 horas após o término da infusão de metotrexato.

Citarabina: 3000 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas a cada 12 horas por 4 doses no D2 e D3.

Metilpredisolona: 50 mg IV 2 vezes ao dia no D1 e D3.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina.

Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas guideline. Version 01.2012. Page 108.*

## 4. IFN + Zidovudina

Zidovudina: 200 mg VO 5 vezes ao dia (a cada 4 horas enquanto paciente estiver acordado, totalizando 1000 mg/dia).

Alfa interferona: 5 MUI/dia SC. Dose pode ser escalonada para 10 MUI uma semana depois se a resposta do paciente for aceitável.

**Potencial Emetogênico:** baixo a moderado.

*Gill PS, et al. Treatment of adult t-cell leukemia-lymphoma with a combination of Interferon alfa and zidovudine. N Engl J Med 1995; 332:1744-1748*

# 16. MIELOMA MÚLTIPLO

## 1. Talidomida + Dexametasona (Thal/Dex)

Talidomida: 50 mg/dia VO do D1 ao D15 e 100 mg/dia do D16 ao D28 no ciclo 1.

Talidomida: 200 mg/dia VO a partir do ciclo 2.

Dexametasona: 40 mg/dia VO do D1 ao D4, do D9 ao D12 e do D17 ao

D20 (ciclo 1 - 4).

Dexametasona: 40 mg/dia VO do D1 ao D5, a partir do ciclo 5.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Rajkumar SV, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. J Clin Oncol 2008;26:2171-2177.*

## 2. Bortezomibe + Dexametasona (Vel/Dex)

Bortezomibe: 1,3 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus no D1, D4, D8 e D11.

Dexametasona: 40 mg/dia VO do D1 ao D4 nos ciclos 1, 2, 3 e 4.

Dexametasona 40 mg/dia VO do D1 ao D4 e do D9 ao D12 nos ciclos 1 e 2.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Harousseau J L, et al. Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. J Clin Oncol, 2010;28:4621-4629.*

## 3. Bortezomibe + Doxorubicina + Dexametasona (PAD)

Bortezomibe: 1,3 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus no D1, D4, D8 e D11.

Doxorubicina: 9 mg/m<sup>2</sup> IV em 60 minutos do D1 ao D4.

Dexametasona: 40 mg VO do D1 ao D4 para todos os ciclos; do D8 ao D11 e do D15 ao D18 somente para o ciclo 1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Oakervee HR et al. Bortezomib (Velcade™) in the Treatment of Multiple Myeloma. BRJ Haematol. 2005;129:755-62*

## 4. Lenalidomida + Dexametasona

Lenalidomida: 25 mg/dia VO do D1 ao D21.

Dexametasona: 40 mg/dia VO do D1 ao D4, do D9 ao D12 e do D17 ao D20 (ciclos 1 - 4) e somente do D1 ao D4 para os ciclos subsequentes.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Harousseau J L, et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma Haematologica, 2010;95(10):1738-1744.*

## 5. MP

Melfalano: 4 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D7.

Prednisona: 40 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D7.

Repetir o ciclo a cada 4 semanas no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Palumbo A, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. Lancet 2006;367:825-31.*

## 6. MPT

Melfalano: 4 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D7.

Prednisona: 40 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D7.

Talidomida: 100 mg/dia VO do D1 ao D28.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 6 ciclos.

Manutenção: talidomida 100 mg VO/dia

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Palumbo, A et al. Oral melphalan, prednisone and thalidomide for newly diagnosed patients with myeloma. Lancet 2006; 367: 825-3.*

## 7.VMP

Bortezomibe: 1,3 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D4, D8, D11, D22, D25, D29 e D32 (ciclos 1 - 4) e no D1, D8, D22 e D29 (ciclos 5 - 9).

Melfalano: 9 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D4.

Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D4.

Repetir o ciclo a cada 6 semanas no total de 9 ciclos.

ou

Bortezomibe: 1,3 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8, D15 e D22 durante ciclos 1 a 9.

Melfalano: 9 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D4.

Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D4.

Repetir o ciclo a cada 5 semanas no total de 9 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*San Miguel, JF et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. N Engl J Med 2008; 359:906-917.*

*Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide followed by Maintenance with Bortezomib-Thalidomide Compared with Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: a Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2010;28:5101-5109.*

## 8.VMPT

Bortezomibe: 1,3 mg/m<sup>2</sup> IV no D1, D8, D15 e D22.

Melfalano: 9 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D4.

Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> VO do D1 ao D4.

Talidomida: 50 mg VO do D1 ao D35.

Repetir o ciclo a cada 5 semanas no total de 9 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*A. P. Palumbo, et al. A phase III study of VMPT versus VMP in newly diagnosed elderly myeloma patients. J Clin Oncol 2009;27:15 (suppl; abstr 8515).*

## 9. CVD

Bortezomibe: 1,3 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus no D1, D4, D8 e D11.

Dexametasona: 40 mg/dia VO no D1 e D2, D4 e D5, D8 e D9, D11 e D12.

Ciclofosfamida: 500 mg/dia VO nos D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total máximo de 9 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Davies, FE et al. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone (V) and velcade plus dexamethasone (VD). Haematologica 2007;92:1149-1150.*

## 10. Cybord

### 1ª cohort

Bortezomibe: 1,3 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus no D1, D4, D8 e D11.

Dexametasona: 40 mg VO do D1 ao D4, do D9 ao D12 e do D17 ao D20.

Ciclofosfamida: 300 mg/m<sup>2</sup>/dia VO nos D1, D8, D15 e D22.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

## 2ª cohort

Bortezomibe: 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus no D1, D8, D15 e D22.

Dexametasona: 40 mg/dia VO do D1 ao D4, do D9 ao D12 e do D17 ao D20 para os ciclos 1 e 2 e semanalmente nos ciclos 3 e 4.

Ciclofosfamida: 300 mg/m<sup>2</sup>/dia VO nos D1, D8, D15 e D22.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Reeder et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* (2009) 23, 1337–1341

Craig B. Reeder, et al. Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, Apr 2010; 115: 3416 – 3417

## 17. MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM

### 1. Rituximabe

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 4 semanas consecutivas.

Repetir o ciclo depois de três meses do término do primeiro se o paciente não apresentar evidência de progressão da doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

**Potencial Anafilático:** moderado.

Dimopoulos MA, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2327.

### 2. Bortezomibe + Rituximabe

Bortezomibe: 1,6 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente no D1, D8, D15.

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente no ciclo 1 e 4.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

**Potencial Anafilático:** moderado.

Ghobria I M, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. *American Journal of Hematology*. 2010;85:670–674.

### 3. Bendamustina + Rituximabe

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup>/dia IV no D1.

Bendamustina: 90 mg/m<sup>2</sup>/dia IV em 30 minutos no D1 e D2.

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** moderado.

Rummel M J, et al. Bendamustine Plus Rituximab Is Effective and Has a Favorable Toxicity Profile in the Treatment of Mantle Cell and Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3383-3389.

### 4. Dexametasona + Ciclofosfamida + Rituximabe

Dexametasona: 20 mg IV seguido de:

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Ciclofosfamida: 100 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes ao dia, do D1 ao D5 (total de 1000 mg/m<sup>2</sup>).

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 meses.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

*Dimopoulos MA, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol 2007;25:3344-3349.*

## 5. RF

Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente nas semanas 1 a 4, 17, 18, 30 e 31 (total de 8 infusões).

Fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup>/dia IV por 5 dias nas semanas 5, 9, 13, 19, 23 e 27.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

**Potencial Anafilático:** moderado.

*Treon SP, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2009;113(16):3673.*

# 18. LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS

## 1. Cladribina

Tratamento padrão:

Cladribina: 0,1 mg/kg/dia IV infusão contínua por 7 dias (ciclo único).

Opções do uso de cladribina:

a. 0,14 mg/kg/dia IV, infundir em 2 horas por 5 dias.

b. 0,14 mg/kg IV, infundir em 2 horas 1x/semana.

c. 0,14 mg/kg SC, uma vez por semana.

Avaliar associação de rituximabe 375 mg/m<sup>2</sup>, IV na HCL variante

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

**Potencial Anafilático:** moderado com rituximabe.

*Saven A, et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 1998;92:1918-26.*

*Lauria F, et al. Weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy-cell leukemia is effective and reduces infectious complications. Haematologica. 1999;84(1):22-25.*

*Golomb H M, et al. Hairy cell leukemia: treatment successes in the past 25 years. J Clin Oncol. 2008;26(16):2607-2609.*

*Robak T, et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. Blood. 2007;109(9):3672-3675.*

*Juliusson G, Lillie et al. Purine analogues: rationale for development, mechanisms of action, and pharmacokinetics in hairy cell leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2006;20(5):1087-1097.*

*Zinzani PL, et al. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. Haematologica. 2004;89(3):309-313.*

*Zenhausern R, et al. Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). Leuk Lymphoma. 2009;1-11.*

## 2. Pentostatina

Pentostatina: 4 mg/m<sup>2</sup> IV bôlus no D1.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

Se paciente alcançar resposta completa antes de 6 meses, administrar 2 doses adicionais de pentostatina com 14 dias de intervalo. Se paciente com resposta parcial, tratar por mais 6 meses ou até resposta completa ou progressão.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

## IX. OUTROS TUMORES

### 1. CÂNCER DE ORIGEM INDETERMINADA

#### 1.1 Adenocarcinoma

##### 1. Paclitaxel + Carboplatina

Paclitaxel: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Carboplatina: AUC de 6, IV em 20 - 30 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

*Briasoulis, E, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Helenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 2000;18:3101-3107.*

##### 2. Paclitaxel + Carboplatina + Etoposídeo

Paclitaxel: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Carboplatina: AUC de 6, IV em 20 - 30 minutos no D1.

Etoposídeo: 50 mg alternando com 100 mg VO do D1 ao D10.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Potencial Anafilático:** alto.

*Greco FA, et al. One-hour paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide in the treatment of carcinoma of unknown primary site. Semin Oncol. 1997 Dec;24(6 Suppl 19):S19-101-S19-105.*

##### 3. Etoposídeo + Cisplatina (EP)

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D15.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto com cisplatina e baixo com etoposídeo.

*Hainsworth JD, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience. J Clin Oncol. 1992;10(6):912.*

##### 4. PEB

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Bleomicina: 30 UI IV no D1, D8 e D15.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto. Mínimo quando bleomicina.

*Hainsworth JD, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience. J Clin Oncol. 1992;10(6):912.*

## 5. Docetaxel + Carboplatina

Docetaxel: 65 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Carboplatina: AUC 6, IV em 20 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Greco F, et al. Carcinoma of unknown primary site: Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. *Annals of Oncology* 2000;11:211-215.

## 6. Docetaxel + Cisplatina

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Cisplatina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Greco F, et al. Carcinoma of unknown primary site: Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. *Annals of Oncology* 2000;11:211-215.

## 7. Gencitabina + Cisplatina

Gencitabina: 1250 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos no D1 e D8.

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Culine S, et al. Cisplatin in Combination With Either Gemcitabine or Irinotecan in Carcinomas of Unknown Primary Site: Results of a Randomized Phase II Study-Trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01) *J Clin Oncol* 2003;21:3479-3482.

## 8. Gencitabina + Docetaxel

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos no D1 e D8.

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Poussel D, et al. Gemcitabine and Docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2004;100(6):1257-126.

## 9. Cisplatina + Irinotecano

Cisplatina: 80 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Irinotecano: 150 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Culine S, et al. Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study-trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). *J Clin Oncol*. 2003;21(18):3479.

## 1.2 Carcinoma de células escamosas

### 10. Paclitaxel + Cisplatina + Fluoruracila

Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Cisplatina: 100 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas no D2.

Fluoruracila: 500 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínuo do D2 ao D6.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** alto.

Hitt R, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Fluoruracila to Paclitaxel, Cisplatin, and Fluoruracila Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer J Clin Oncol 2005;23:8636-8645.

### **11. Docetaxel + Cisplatina + Fluoruracila**

Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> IV em 60 minutos no D1.

Cisplatina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Fluoruracila: 750 mg/m<sup>2</sup>/dia infusão contínua do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Pointreau Y, et al; Randomized Trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5FU with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst 2009;101(7):498-506.

### **12. GCP (não contemplado no NCCN)**

Gencitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos no D1 e D8.

Carboplatina: AUC de 5, IV em 20 - 30 minutos no D1.

Paclitaxel: 200 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Recomendações:**

Deve ser seguido de paclitaxel 70 mg/m<sup>2</sup> IV a cada semana por 6 semanas com 2 semanas de descanso.

Repetir para um total de 3 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

Greco FA, et al. Gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel for patients with carcinoma unknown primary site a Minie Pearl Cancer Research network study. J clin Oncol 2002;20:1651 - 1656.

## **2. SARCOMA DE PARTES MOLES**

### **1. Doxorubicina + Ifosfamida + Mesna**

**(esquema para neoadjuvância)**

Doxorubicina: 75 mg/m<sup>2</sup>/ciclo IV em bôlus divididos entre o D1 ao D3.

Ifosfamida: 6 - 9 g/m<sup>2</sup>/ciclo IV, divididos entre D1 a D3, administrado em 3 horas.

Mesna (dose não referenciada no estudo).

Repetir o ciclo a cada 28 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** baixo.

S. R. Grobmyer, et al. Singer Departments of Surgery, Medicine and Biostatistics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; 4Department of Medicine, Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA. Annals of Oncology 2004;15:166-1672.

### **2. Doxorubicina + Ifosfamida + Mesna (esquema para adjuvância)**

Doxorubicina: 30 mg/m<sup>2</sup>/dia IV em bôlus no D1 e D2.

Ifosfamida: 3,75 g/m<sup>2</sup>/dia IV, no D1 e D2, em 4 horas.

Mesna: 750 mg/m<sup>2</sup> IV imediatamente antes, 4 horas e 8 horas após administração da ifosfamida.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 3 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** baixo.

**Recomendações:** hiperidratar com solução fisiológica IV na velocidade de 300 mL/h, iniciando 3 horas antes de cada ciclo, durante três dias de tratamento, associada à hidratação IV na velocidade de 100 mL/h após infusão da ifosfamida, durante 3 dias. Administração da QT em ambiente hospitalar.

Antman K, et al. An Intergroup Phase III Randomized Study of Doxorubicin and Dacarbazine With or Without Ifosfamide and Mesnain Advanced Soft Tissue and Bone Sarcomas *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11(7):1276-1285.

### 3. Mesna + Doxorubicina + Ifosfamida + Dacarbazina

Doxorubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV contínua do D1 ao D4.

Dacarbazina: 1 g/m<sup>2</sup> IV contínua do D1 ao D4.

Ifosfamida: 6 g/m<sup>2</sup> IV, do D1 ao D3 associada à mesna.

Mesna: 10.000 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D4.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** baixo.

ou

Doxorubicina: 20 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínua do D1 ao D3.

Dacarbazina: 300 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínua do D1 ao D3.

Ifosfamida: 2500 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínua do D1 ao D3.

Mesna: 2500 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínua do D1 ao D4.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Antman K, et al. An Intergroup Phase III Randomized Study of Doxorubicin and Dacarbazine With or Without Ifosfamide and Mesnain Advanced Soft Tissue and Bone Sarcomas *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11(7):1276-1285.

Elias A, et al. Response to Mesna, Doxorubicin, Ifosfamide, and Dacarbazine in 108 Patients with Metastatic or Unresectable Sacroma and No Prior Chemotherapy. *J Clin Oncol* 1989;7:1208-1216.

### 4. Gencitabina

Gencitabina: 1200 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Maki RG, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2755-63.

### 5. Gencitabina + Docetaxel

Gencitabina: 900 mg/m<sup>2</sup> IV por 90 minutos no D1 e D8.

Docetaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> IV por 60 minutos no D8.

Utilizar estimuladores de colônia: filgrastim 5 mcg/kg SC diariamente por 7 a 10 dias, a ser iniciado no D9 de cada ciclo.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Maki RG, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2755-63.

### 6. Gencitabina + Vinorelbina

Gencitabina: 800 mg/m<sup>2</sup> IV em 90 minutos no D1 e D8.

Vinorelbina: 25 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 e D8.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

*Dileo P, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas: results of a phase II trial. Cancer. 2007;109(9):1863-9.*

### **7. Ifosfamida + Epirrubicina**

Ifosfamida: 1,8 g/m<sup>2</sup>/dia em 500 mL de SF, IV em 1 hora, do D1 ao D5 (dose total por ciclo de 9 g/m<sup>2</sup>).

Mesna: IV em bôlus na dose equivalente a 20% da dose de ifosfamida, a ser administrada antes, 4 horas e 8 horas após infusão de ifosfamida.

Epirrubicina: 60 mg/m<sup>2</sup>/dia IV em bôlus no D1 e D2 (dose máxima por ciclo de 120 mg/m<sup>2</sup>).

Administrar filgastrim 300 mg/dia, SC, do D8 ao D15.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 5 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** baixo.

*Frustaci S, et al. Adjuvant Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Girdles: Results of the Italian Randomized Cooperative Trial. J Clin Oncol. 2001;19(5):1238-1247.*

### **8. Doxorubicina + Dacarbazina**

Doxorubicina: 60 mg/m<sup>2</sup> IV contínua do D1 ao D4.

Dacarbazina: 1 g/m<sup>2</sup> IV contínua do D1 ao D4.

Repetir o ciclo a cada 21 dias para um total de 4 ciclos, com novo ciclo apenas em caso de leucócitos superiores a 3.000/μL e plaquetas acima de 100 mil/μL.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** baixo.

*Antman K, et al. An Intergroup Phase III Randomized Study of Doxorubicin and Dacarbazine With or Without Ifosfamide and Mesna in Advanced Soft Tissue and Bone Sarcomas Journal of Clinical Oncology. 1993;11(7):1276-1285.*

### **9. CYVADIC - Ciclofosfamida + Vincristina + Doxorubicina + Dacarbazina**

Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Doxorubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Dacarbazina: 400 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D3.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

ou

Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Vincristina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 (máximo 2 mg).

Doxorubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Dacarbazina: 750 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** baixo.

*Bramwell V, et al. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol. 1994;12(6):1137-49.*

*Santoro A, et al. Doxorubicin Versus CYVADIC Versus Doxorubicin Plus Ifosfamide in First-Line Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcomas: A Randomized Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol 1995;13:1537-1545*

### **10. VAC/IE-Vincristina + Doxorubicina + Ciclofosfamida**

## alternados com Ifosfamida e Etoposídeo

### Ciclo A:

Vincristina: 2 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 (dose máxima de 2 mg).

Doxorrubicina: 75 mg/m<sup>2</sup> IV, em infusão rápida no D1.

Ciclofosfamida: 1200 mg/m<sup>2</sup> no D1, seguida de mesna (dose não especificada).

A dose cumulativa máxima de doxorrubicina é de 375 mg/m<sup>2</sup>. Uma vez atingida, deve-se substituir a doxorrubicina por dactinomicina 1,25 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 iniciada no ciclo 11.

### Ciclo B:

Ifosfamida: 1,8 g/m<sup>2</sup>/dia, IV do D1 ao D5 (concomitantemente à mesna).

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup>/dia IV do D1 ao D5.

Alternar os ciclos A e B a cada 3 semanas, por um total de 17 ciclos. Duração estimada da QT: 49 semanas.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** baixo.

*Grier H E, et al. Addition of Ifosfamide and Etoposide to Standard Chemotherapy for Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone. N Engl J Med 2003;348:694.*

## 11. Ifosfamida + Etoposídeo

Etoposídeo: 100 mg/m<sup>2</sup>/dia, IV do D1 ao D5 em 2 horas, seguido imediatamente pela ifosfamida.

Ifosfamida: 1,8 g/m<sup>2</sup>/dia, IV do D1 ao D5 em 2 horas (administrada concomitantemente à mesna).

Mesna: 60% da dose da ifosfamida.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 5 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** baixo.

*Miser JS, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide-a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol. 2004;22(14):2873-6.*

## 12. VAC - Vincristina + Dactinomicina + Ciclofosfamida

Duração de 1 ano:

Vincristina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> (máximo de 2 mg) IV nas semanas 0 - 8, 12 - 20, 24 - 32, 36 - 44.

Dactinomicina: 0,045 mg/kg (máximo de 2,5 mg) IV no D1 a cada 21 dias nas semanas de 0 - 45.

Ciclofosfamida: 1.200 mg/m<sup>2</sup> IV no D1 concomitantemente à mesna a cada 21 dias nas semanas 0 - 42.

**Obs.:** omitir dose de dactinomicina na semana 6 para paciente começando radioterapia na semana 3; na semana 15 e 18 para pacientes começando radioterapia na semana 12; na semana 30 e 33 para paciente começando radioterapia na semana 28.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** baixo.

*Raney RB, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol. 2011;29(10):1312-8.*

## 13. Doxorrubicina Lipossomal

Doxorrubicina lipossomal: 50 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** baixo.

#### 14. Imatinibe

Imatinibe: 400 mg VO 1 vez ao dia, podendo aumentar a dose para 2 vezes ao dia, contínuo.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Jaap Verweij, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127-134.

#### 15. Sunitinibe

Sunitinibe: 50 mg por dia VO durante 4 semanas a cada 6 semanas.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

George D Demetri, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329-38

#### 16. Pazopanibe

Pazopanibe: 800 mg/dia VO.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Graaf V D, et al. PALETTE: A randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr LBA10002)

### 2.1. Leiomiosarcoma

#### 17. Trabectedina

Trabectedina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV infusão contínua (via acesso venoso central).

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

ou

Trabectedina: 0,58 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas (via acesso venoso central), semanalmente durante 3 semanas.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

Demetri GD, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin in Patients With Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Prior Anthracyclines and Ifosfamide: Results of a Randomized Phase II Study of Two Different Schedules. *J Clin Oncol* 2009;27:4188.

Sessa C, et al. Trabectedin for Women With Ovarian Carcinoma After Treatment With Platinum and Taxanes Fails. *J Clin Oncol* 2005;23:1867-1874.

### 2.2. Sarcoma de Kaposi

#### 18. Daunorrubicina Lipossomal

Daunorrubicina Lipossomal: 40 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Gill PS, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14:2353-2364.

#### 19. Doxorubicina Lipossomal Peguilada

Doxorrubicina Lipossomal Peguilada: 20 mg/m<sup>2</sup> IV no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Northfelt DW, et al. *Effi cacy of pegylated-liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS relates Kaposi's sarcoma after failure of standard chemotherapy.* J Clin Oncol 1997;15:653-659.

## 20. Paclitaxel

Paclitaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas no D1.

Repetir o ciclo a cada 14 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Gill PS, et al. *Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma.* Cancer 2002;95:147-154.

## 2.3 Tumor Desmoide

### 21. Tamoxifeno + Sulindaco

Tamoxifeno: 120 mg/dia VO diariamente.

Sulindaco: 300 mg/dia VO diariamente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Hansmann A, et al. *High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors.* Cancer. 2004;100(3):612-20.

### 22. Doxorrubicina + Dacarbazina (DTIC)

Doxorrubicina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV.

Dacarbazina: 150 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D4.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Gega M, et al. *Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis.* J Clin Oncol. 2006;24(1):102-5.

### 23. Imatinibe

Imatinibe: 400 mg VO 2 vezes ao dia, diariamente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Mace J, et al. *Response of extraabdominal desmoid tumors to therapy with imatinib mesylate.* Cancer. 2002;95(11):2373.

### 24. Doxorrubicina Lipossomal

Doxorrubicina Lipossomal: 50 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Constantinidou A, et al. *Treatment of aggressive fibromatosis with pegylated liposomal doxorubicin: The Royal Marsden Hospital experience.* J Clin Oncol 2009;27:15s(suppl; abstr 10519).

### 25. Sorafenibe

Sorafenibe: 400 mg/dia VO, diariamente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Gounder MM, et al. *Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis.* Clin Cancer Res. 2011;17(12):4082.

## 2.4. Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST)

### 26. Imatinibe

Imatinibe: 400 mg/dia VO até a progressão da doença.

Aumentar a dose para 600 mg/dia se não obtiver resposta.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer; phase III randomized intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998;16:1310-1317.*

### 27. Sunitibe

Sunitibe: 50 mg/dia VO por 4 semanas.

Repetir o ciclo a cada 6 semanas.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

*Demetri GD, et al. Improved survival and sustained clinical benefit with SU11248 (SU) in pts with GIST after failure of imatinib mesylate (IM) therapy in a phase II trial. Proc ASCO 2006, abstract 8.*

## 3. TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

### 1. Denosumabe

Denosumabe: 120 mg SC no D1.

**Obs.:** dose carregada nos D8 e D15 do primeiro mês.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

*Thomas D, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2010;11(3):275.*

## 4. CARCINOMAS NEUROENDÓCRINOS BEM DIFERENCIADOS (CARCINOIDE)

### 1. Fluoruracila + Estreptozocina + Doxorubicina

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus do D1 ao D5.

Estreptozocina: 400 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus do D1 ao D5.

Doxorubicina: 40 mg/m<sup>2</sup> IV em bôlus no D1.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** baixo.

*Kouvaraki M A, et al. Fluoruracila, Doxorubicin, and Streptozocin in the Treatment of Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Endocrine Carcinomas. J Clin Oncol 2004;22:4762-4771.*

### 2. Fluoruracila + Estreptozocina

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup>/dia IV bôlus do D1 ao D5.

Estreptozocina: 500 mg/m<sup>2</sup>/dia IV em 30 - 60 minutos do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 6 semanas.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Moertel CG, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluoruracil, or chlorozotocin the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-526.

### 3. Fluoruracila + Doxorubicina

Fluoruracila: 400 mg/m<sup>2</sup> por dia, IV em bôlus do D1 ao D5.

Doxorubicina: 40 mg/m<sup>2</sup> (25 mg/m<sup>2</sup> se icterícia) IV em bôlus no D1.

Repetir esquema a cada 5 semanas.

**Recomendação:** o primeiro ciclo teve dose reduzida em 50% se 5 - HIAA na urina de 24 horas era 150 mg para prevenir crise carcinóide.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Sun W, et al. Phase III Study of Doxorubicin With Fluoruracil Compared With Streptozocin With Fluoruracil or Dacarbazine in the Treatment of Advanced Carcinoid Tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005;23:4897-4904.

### 4. Dacarbazina (DTIC)

Dacarbazina: 250 mg/m<sup>2</sup> por dia IV em bôlus do D1 ao D5.

Repetir o esquema a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** baixo.

**Recomendação:** o primeiro ciclo teve dose reduzida em 50% se 5 - HIAA na urina de 24 horas era 150 mg para prevenir crise carcinóide.

Sun W, et al. Phase III Study of Doxorubicin With Fluoruracil Compared With Streptozocin With Fluoruracil or Dacarbazine in the Treatment of Advanced Carcinoid Tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005;23:4897-4904.

### 5. Doxorubicina + Estreptozocina

Doxorubicina: 50 mg/m<sup>2</sup> IV 15 - 60 minutos no D1 e D2.

Estreptozocina: 500 mg/m<sup>2</sup>/dia IV em 30 - 60 minutos do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 6 semanas.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Moertel CG, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluoruracil, or chlorozotocin the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-526.

### 6. Cisplatina + Etoposídeo

Cisplatina: 45 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínuo no D2 e D3.

Etoposídeo: 130 mg/m<sup>2</sup>/dia IV contínuo do D1 ao D3.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto e baixo quando etoposídeo.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Moertel CG, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. *Cancer* 1991;68:227-232.

### 7. Octreotida

Acetato de octreotida: 150 - 250 mcg SC a cada 8 horas.

Continuar até a progressão da doença.

Saltz L, et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer* 1993;72:24-8.

### 8. Octreotida Intramuscular (Sandostatin LAR Depot)

Acetato de octreotida (Sandostatin LAR Depot): 20 mg, IM 1 vez por mês.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** baixo.

**Recomendação:** pacientes com síndrome carcinoide e que iniciarão acetato de octreotida deverão receber por 2 semanas, antes do início do tratamento, octreotida SC 8/8 horas 0,3 a 0,9 mg/dia e manter o tratamento por mais 2 semanas na dose previamente estabelecida (controle dos sintomas).

Rubin J, et al. Octreotide Acetate Long-Acting Formulation Versus Open-Label Subcutaneous Octreotide Acetate in Malignant Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol* 1999;17:600-606.

Rinke A, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009

## 9. Bevacizumabe + Octreotida + PEG Interferon

Bevacizumabe: 15 mg/kg IV em 90 minutos na primeira aplicação, 60 minutos na segunda e 30 minutos nas seguintes no D1.

Acetato de octreotida (Sandostatin LAR depot): dose usada previamente (máximo de 30 mg) IM.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, por 18 semanas.

Após 18 semanas ou após progressão, acrescentar:

Alfapeginterferona 2b: 0,5 mcg/kg SC semanal.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** baixo.

Yao J C, et al. Targeting Vascular Endothelial Growth Factor in Advanced Carcinoid Tumor: A Random Assignment Phase II Study of Depot Octreotide With Bevacizumab and Pegylated Interferon Alfa-2b *J Clin Oncol* 2008;26:1316-1323.

## 10. Everolimo (RAD 001) + Octreotida

Acetato de octreotida (Sandostatin LAR depot): 30 mg IM.

Everolimo (RAD001): 10 mg/dia VO.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Yao J C, et al. Efficacy of RAD001 (Everolimus) and Octreotide LAR in Advanced Low- to Intermediate-Grade Neuroendocrine Tumors: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol* 2008;26:4311-4318.

## 11. Sunitinibe

Sunitinibe: 50 mg VO diariamente durante 4 semanas.

Repetir o ciclo a cada 6 semanas.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Kulke MH, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3403-10.

# 5. MELANOMA MALIGNO

## Terapia Adjuvante

### 1. Alfainterferona 2b em altas doses

Indução:

Alfainterferona 2b: 20 MUI/m<sup>2</sup>/dia IV em 20 minutos, 5 vezes por semana, durante 4 semanas.

Consolidação/Manutenção:

Alfainterona 2b: 10 MUI/m<sup>2</sup>/dia SC, 3 vezes por semana durante 48 semanas.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Recomendação:** pré-medicação com paracetamol.

Kirkwood JM, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7-17.

Kirkwood JM, et al. High-dose Interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of Intergroup Trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19:2370-80.

Kirkwood JM, et al. A pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup Trials of Adjuvant High - Dose Interferon for Melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1670-1677.

## 2. Interferon Peguilado

Interferon: 6 mcg/kg/semana SC por 8 semanas, seguido de dose de manutenção 3 mcg/kg/semana SC.

Realizar o tratamento por um total de 5 anos.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

A. M. Eggermont, et al. EORTC 18991 phase III trial: Long-term adjuvant pegylated interferon- 2b (PEG-IFN) versus observation in resected stage III melanoma: Long-term results at 7.6-years follow-up. *J Clin Oncol* 2011;29;15(Suppl).

## Doença Metastática

### 3. Dacarbazina (DTIC)\*

Dacarbazina: 250 mg/m<sup>2</sup>/dia IV em 30 - 60 minutos do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 21 ou 28 dias.

ou

Dacarbazina: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia IV em 30 minutos no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

\* A literatura descreve diversos regimes de tratamento com dacarbazina administrada como monoterapia em diferentes doses/periodicidade.

Middleton MR, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-66.

Avril, MF et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-25.

Chapman PB, et al. Phase III multicentric randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-51.

Eigentler, TK et al. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003;4:748-59.

### 4. Interleucina-2 (IL-2) em altas doses

Interleucina - 2: 720.000 UI/kg IV em 15 minutos a cada 8 horas - máximo 12 a 15 doses por ciclo (do D1 ao D4 ou do D1 ao D5).

A primeira dose do segundo curso de IL - 2 deve ser administrada 14 dias após a primeira dose do primeiro curso (ex: do D1 ao D5 e do D15 ao D19 se optado por dose máxima de 15 doses).

Repetir o ciclo a cada 6 a 12 semanas.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Recomendações especiais:** a toxicidade da IL - 2 resulta principalmente de uma síndrome de extravasamento capilar difuso.

**Pré-tratamento:**

- Excluir disfunção cardíaca, pulmonar ou renal importante através do histórico clínico.

- Não usar corticoide como parte do esquema antiemético durante a terapia

ou mesmo uso recente de corticoides (sistêmico, tópico ou inalatório). Caso positivo, atrasar o início do tratamento em 1 a 2 semanas.

- Níveis de creatinina sérica  $\leq 1.6$  mg/dL e bilirrubina sérica  $\leq 2$  mg/dL
- Realizar ECG e avaliar isquemia coronariana em pacientes com idade superior a 50 anos e com história familiar de coronariopatia.
- Realizar espirometria se tabagismo importante ou acometimento pulmonar importante pela neoplasia (FEV1 and FVC  $>65\%$  do predito).
- Cessar o tabagismo duas semanas antes.
- Suspende medicamentos anti-hipertensivos.
- Iniciar acetaminofeno e protetores gástricos cerca de 8 - 12 horas antes da infusão.
- Hidratação de manutenção com fluidos endovenosos (preferencialmente cristaloides) num fluxo de 50 - 100 mL/h antes da infusão.

#### **Durante o tratamento:**

A cada 4h - sinais vitais (incluindo oximetria) e balanço hídrico.

A cada 8h - *status* mental

Diariamente - peso, hemograma, eletrólitos, função renal e hepática, TP/TTPA, creatino-kinase.

A cada ciclo - função tireoidiana, ECG e Rx de tórax

#### **Após o tratamento:**

- Manter controle de balanço hídrico rigoroso até a alta.
  - Manter monitorização dos parâmetros laboratoriais até sua normalização.
  - Cessar precocemente os fluidos intravenosos de manutenção, geralmente após 8 horas da infusão da IL - 2.
  - Manter acetaminofeno por 16 - 24 horas após término.
  - Iniciar diuréticos quando houver estabilização dos níveis pressóricos. Manter débito urinário em torno de 200 mL/h.
- Informações adicionais sobre o manejo da terapia com IL - 2, como assistência às intercorrências, encontram-se disponíveis em artigo de 2001 do *Journal of Immunotherapy*.

Smith, FO et al. *Treatment of metastatic melanoma using Interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines.* Clin Cancer Res 2008;14:5610-18.

Atkins, MB et al. *High-Dose recombinant Interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993.* J Clin Oncol 1999; 17: 2105-16.

Schwartzentruber D J, et al. *Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2.* J Immunother 2001; 24:287-93.

### **5. Temozolomida**

Temozolomida: 200 mg/m<sup>2</sup>/dia VO do D1 ao D5.

Repetir o ciclo a cada 28 dias.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Middleton MR, et al. *Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma.* J Clin Oncol 2000;18:158-166.

### **6. Fotemustina**

Indução: 100 mg/m<sup>2</sup> IV em 60 minutos, no D1, D8 e D15, com intervalo de 5 semanas.

Manutenção: 100 mg/m<sup>2</sup> IV em 60 minutos, no D1 a cada 3 semanas.

**Potencial Emetogênico:** mínimo.

Avril, MF et al. *Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study.* J Clin Oncol 2004;22:1118-1125.

## 7. Ipilimumabe

Ipilimumabe: 3 mg/kg IV em 90 minutos.

Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos.

Hodi FS, et al. *Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma.* N Engl J Med 2010;363(8):711-723.

## 8. Vemurafenibe

Vemurafenibe: 960 mg VO 2 vezes ao dia.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Chapman P B, et al. *Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAFV600E Mutation.* N Engl J Med 2011;364:2507-16.

## 9. Imatinibe

Imatinibe: 400 mg VO diariamente.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

Guo J, et al. *Phase II, Open-Label, Single-Arm Trial of Imatinib Mesylate in Patients With Metastatic Melanoma Harboring c-Kit Mutation or Amplification.* J Clin Oncol, 2011;29:2904-2909.

## 10. Temozolomida + Talidomida

Temozolomida: 75 mg/m<sup>2</sup>/dia VO durante 6 semanas.

Talidomida: 200 mg/dia VO durante 6 semanas.

Repetir o ciclo a cada 8 semanas.

**Potencial Emetogênico:** verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Recomendações:** considerar escalonamento de dose para 400 mg/dia para pacientes com idade menor que 70 anos. Pacientes com idade maior/igual a 70 anos, iniciar com dose menor de 100 mg/dia com dose escalonada para 250 mg/dia.

Hwu,WJ, et al. *Phase II Study of Temozolomide Plus Thalidomide for the Treatment of Metastatic Melanoma.* J Clin Oncol 2003;21:3351-3356.

## 11. Dacarbazina (DTIC) + Carmustina (BCNU) + Cisplatina (Regime Dartmouth)

Dacarbazina: 220 mg/m<sup>2</sup>/dia IV, em 30 - 60 minutos do D1 ao D3 a cada 21 dias.

Cisplatina: 25 mg/m<sup>2</sup>/dia IV, em 30 - 45 minutos do D1 ao D3 a cada 21 dias.

Carmustina: 150 mg/m<sup>2</sup> IV, em 2 - 3 horas no D1 a cada 42 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Recomendações:** administrar doses de dacarbazina e cisplatina no mínimo 1 hora antes da infusão da carmustina.

Chapman PB, et al. *Phase III multicentric randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma.* J Clin Oncol 1999;17:2745-51.

## 12. Regime Dartmouth + Tamoxifeno

Dacarbazina: 220 mg/m<sup>2</sup>/dia IV, em 30 - 60 minutos, do D1 ao D3 a cada 21 dias.

Cisplatina: 25 mg/m<sup>2</sup>/dia IV, em 30 - 45 minutos, do D1 ao D3 a cada 21 dias.

Carmustina: 150 mg/m<sup>2</sup> IV, em 2 - 3 horas, no D1 a cada 42 dias.

Tamoxifeno: 20 mg VO, diariamente

**Potencial Emetogênico:** alto.

Verificar recomendações para prevenção de náuseas e vômitos dos agentes orais.

**Recomendações:** administrar doses de dacarbazina e cisplatina no mínimo 1 h antes da infusão da carmustina.

Creagen ET, et al. Phase III clinical trial of the combination of cisplatin, dacarbazine, and carmustine with or without tamoxifen in patients with advanced malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1884-1890.

### 13. Ipilimumabe + Dacarbazina (DTIC)

Ipilimumabe: 10 mg/kg IV em 90 minutos nas semanas 1, 4, 7 e 10.

Dacarbazina: 850 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 - 60 minutos nas semanas 1, 4, 7 e 10. repetir a cada 21 dias, no total de 22 semanas.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Robert C, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.

### 14. Paclitaxel + Carboplatina

Paclitaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> em 60 minutos.

Carboplatina: AUC 2, em 30 minutos, nos D1, D8 e D15 a cada 28 dias.

ou

Paclitaxel: 175 - 200 mg/m<sup>2</sup> em 3 horas.

Carboplatina: AUC 5, em 60 minutos no D1 a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** moderado.

**Potencial Anafilático:** alto.

Rao, RD et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-Line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006;106:375-82.

### 15. Cisplatina + Vimblastina + Dacarbazina

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup> IV em 30 minutos do D1 ao D4.

Vimblastina: 1,2 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D4.

Dacarbazina: 800 mg/m<sup>2</sup> IV em 1 hora no D1.

Repetir o ciclo a cada 21 dias.

**Potencial Emetogênico:** alto.

Creagen ET, et al. Phase III clinical trial of the combination of cisplatin, dacarbazine, and carmustine with or without tamoxifen in patients with advanced malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(6):1884-90.

## Bioquimioterapia

### 16. Cisplatina + Vimblastina + Dacarbazina + IL-2 + IFN 2b

Cisplatina: 20 mg/m<sup>2</sup>/dia IV, em 30 minutos, do D1 ao D4.

Vimblastina: 1,2 mg/m<sup>2</sup>/dia IV na forma de bôlus, do D1 ao D4.

Dacarbazina: 800 mg/m<sup>2</sup>/dia IV, em 1 hora, no D1 (administrar 1 hora após vimblastina).

IL-2: 9 MUI/m<sup>2</sup> IV, em 24 horas, infusão contínua do D1 ao D4 (total de 96 horas).

Alfainterferona 2b: 5 MUI/m<sup>2</sup> SC do D1 ao D5, no D8, D10 e D12.

Filgrastim: 5 mcg/kg/dia SC do D7 ao D16.

Repetir ciclo a cada 21 dias, com o máximo de 4 ciclos.

**Potencial Emetogênico:** alto.

**Recomendações:** ver em item de IL-2 em altas doses.

Atkins, MB, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:5748-5754.



# MEDICAMENTOS



**ALBERT EINSTEIN**  
**HOSPITAL ISRAELITA**  

---

**ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA**

## ABIRATERONA

**Categoria Terapêutica:** inibidor da biossíntese androgênica.

**Apresentação Comercial:** Zytiga® 250mg/comprimido.

**Indicações:** tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (CRPC), previamente submetidos à quimioterapia contendo docetaxel.

**Fator de Risco na Gravidez:** a presença de abiraterona ou seus metabólitos é desconhecida no sêmen, entretanto o paciente deve ser orientado a usar preservativo quando na relação sexual com mulheres grávidas ou outro método contraceptivo quando com mulheres ainda em idade reprodutiva. A conduta deve ser adotada durante e após uma semana de tratamento.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecido/não recomendado.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo a baixo.

**Pré-medicação:**

Considerar coadministração com corticosteroides devido ao risco de insuficiência adrenocortical e hipertensão, hipocalcemia e retenção de fluidos (excesso de mineralocorticoide).

**Preparo/Administração:**

Administrar comprimidos de abiraterona com o estômago vazio. Não se deve consumir alimentos por até 2 horas antes e 1 hora após a administração de abiraterona. Os comprimidos devem ser engolidos íntegros com água.

**Estabilidade:** armazenar em TA.

**Reações Adversas:**

**>10%**

Neuromusculares e esqueléticas: inchaço e desconforto das juntas, desconforto muscular (espasmos, dor, rigidez);

Cardiovasculares: edema, rubor;

Gastrointestinal: diarreia;

Geniturinárias: infecção do trato urinário;

Respiratórias: tosse.

**1% a 10%**

Cardiovasculares: hipertensão, arritmia, dor e desconforto torácico, falência cardíaca;

Gastrointestinais: dispepsia;

Respiratórias: infecção do trato respiratório superior;

Renais: noctúria, frequência urinária.

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

Insuficiência adrenal.

**Interações Medicamentosas:**

Abiraterona é inibidor da CYP2D6. A coadministração de substratos da CYP2D6 de estreito índice terapêutico deve ser evitada (p. ex. tioridazina). Evitar uso concomitante ao dextrometorfano (substrato da CYP2D6) devido ao aumento da concentração e efeito de seu ativo.

Caso as alternativas de tratamento não possam ser consideradas, utilizar com cautela e considerar uma redução de dose dos substratos administrados concomitantemente à abiraterona.

A abiraterona é metabolizada pela CYP3A4. Terapia com inibidores fortes da CYP3A4 (p.ex. cetoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir e voriconazol) e indutores fortes da CYP3A4 (p.ex. fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina,

rifapentina e fenobarbital) não foram avaliados, mas devem ser evitados ou administrados com cautela.

### **Ajuste de Dose em Toxicidade:**

#### **Cardíaca:**

Tratar com cautela paciente cuja condição médica predisponha à hipertensão, hipocalemia ou retenção fluida (p. ex. falência cardíaca, infarto recente do miocárdio ou arritmia ventricular).

Não foi estudada a segurança de abiraterona em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda <50% ou NYHA Classe III ou IV de falência cardíaca (critério de exclusão nos ensaios clínicos; ver monitorização).

#### **Adrenocortical:**

Ter cautela quando em pacientes recebendo abiraterona combinada à prednisona, seguido de interrupção de esteroides diários e/ou concomitante infecção ou estresse (ver monitorização).

Doses elevadas de corticosteroides podem ser indicadas antes, durante e após situações de estresse.

#### **Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:**

A exposição sistêmica à abiraterona não aumentou quando em pacientes com estágio final de doença renal (ERSD) submetidos ao esquema de hemodiálise estável. Nenhum ajuste de dose recomendado pelo fabricante.

#### **Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:**

Para pacientes com comprometimento hepático moderado (*Child-Pugh Class B*), reduzir a dose recomendada para 250 mg uma vez ao dia, onde AUC é equivalente ao de pacientes de função hepática normal recebendo 1000 mg uma vez ao dia (ver monitorização).

Para o caso de pacientes com comprometimento hepático moderado com ALT e/ou AST cinco vezes maiores que LSN (limite superior ao normal) ou bilirrubina total três vezes maior que LSN, descontinuar tratamento permanentemente.

Pacientes com comprometimento hepático severo (*Child-Pugh Class C*), a terapia com abiraterona deve ser evitada devido à falta de estudos nessa população e nenhum ajuste de dose pode ser previsto.

Pacientes que desenvolveram hepatotoxicidade durante o tratamento com abiraterona (ALT e/ou AST cinco vezes maiores que LSN ou bilirrubina total três vezes maior que LSN), interromper o tratamento e reiniciá-lo com dose reduzida para 750 mg uma vez ao dia caso testes de função hepática normalizem ou AST e ALT  $\leq 2,5$  vezes a LSN e bilirrubina total  $\leq 1,5$  vezes a LSN (ver monitorização).

Caso hepatotoxicidade recorra na dose de 750 mg uma vez ao dia, o tratamento pode ser reiniciado na dose de 500 mg uma vez ao dia caso testes de função hepática normalizem ou AST e ALT  $\leq 2,5$  vezes a LSN e bilirrubina total  $\leq 1,5$  vezes a LSN.

Caso hepatotoxicidade recorra na dose de 500 mg uma vez ao dia, o tratamento com abiraterona deve ser descontinuado.

#### **Monitorização:**

Pacientes com comprometimento hepático moderado monitorizar ALT, AST e bilirrubina antes do início do tratamento, semanalmente no primeiro mês, a cada duas semanas nos dois meses subsequentes de tratamento e mensalmente nos meses seguintes.

Pacientes que retomaram tratamento por conta de toxicidade, monitorizar transaminases séricas e bilirrubina no mínimo a cada duas semanas por três meses e mensalmente em diante.

Pacientes cuja condição médica predisponha à hipertensão, hipocalemia ou retenção fluida (p.ex. falência cardíaca, infarto recente do miocárdio ou arritmia ventricular), monitorar pressão arterial, hipocalemia e retenção de fluidos no mínimo mensalmente. Controlar hipertensão e corrigir hipocalemia antes e durante tratamento com abiraterona.

#### **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.

## AFLIBERCEPT

**Categoria Terapêutica:** agente oftalmológico.

**Apresentação Comercial:** Zaltrap 25 mg/mL e Eylea 40 mg/mL.

**Indicações:** tratamento de câncer de colo retal metastático e pacientes com degeneração macular exsudativa relacionada à idade.

**Fator de Risco na Gravidez:** C.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo (<10%).

#### **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:**

Diluição (Zaltrap): retirar a dose calculada e diluir em SG 5% ou SF numa concentração final de aflibercept de 0,6 a 8 mg/mL.

Estabilidade: usar a solução diluída no prazo de 4 horas, se armazenada sob refrigeração. Se apresentar partículas, turvação ou descoloração, o frasco não deve ser utilizado.

Tempo de infusão: administrar IV em 1 hora.

**Nota:** não administrar em bôlus e concomitante com outros medicamentos.

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

#### **Reações Adversas:**

##### **> 10%:**

Cardiovasculares: hipertensão, angina;

Endócrinos: perda de peso;

Gastrointestinais: diminuição do apetite, dor abdominal, diarreia, estomatite;

Hematológicas: leucopenia, hemorragia, trombocitopenia e neutropenia;

Hepáticas: aumento dos níveis de ALT e AST;

Neurológicas: dificuldade para falar, dor de cabeça;

Oftalmológicas: conjuntivite hemorrágica;

Renais: proteinúria, aumento da creatina sérica;

Respiratórias: epistaxe;

SNC: fadiga;

Miscelânea: doenças infecciosas.

## 1 a 10%

Hematológicas: trombose arterial, neutropenia febril (grau 3 - 4), hemorragia (grau 3 - 4), neutropenia (grau 3 - 4), microangiopatia trombótica, tromboembolismo venoso;

Renais: proteinúria (grau 3 - 4);

Oftalmológicos: catarata, dor nos olhos, aumento da pressão intraocular, deslocamento do vítreo, flocos vítreos, hiperemia conjuntival, erosão córnea, diminuição da lacrimação, sensação de corpo estranho nos olhos, visão embaçada, edema palpebral, edema na córnea;

Respiratório: tromboembolismo pulmonar.

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

Oftalmológicas: deslocamento da retina, endoftalmite, rompimento da retina;

Cardiovasculares: hipertensão (grau 4);

Dermatológicas: cicatrização de feridas prejudicada;

Gastrointestinais: fístula (grau 3), hemorragia, perfuração;

Neurológicas: acidente vascular encefálico, hemorragia intracranial, síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, ataque isquêmico transitório;

Imunológicas: reação de hipersensibilidade;

Renais: Síndrome nefrótica;

Respiratórias: hemorragia.

## Interações Medicamentosas:

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

## Ajuste da Dose na Toxicidade:

Proteinúria: 2 g/24 horas, interromper o tratamento até proteinúria < 2 g/24 horas; se a proteinúria for recorrente, interromper o tratamento até proteinúria < 2 g/24 horas e reiniciar com dose permanente de 2 mg/kg. Descontinuar se ocorrer síndrome nefrótica ou microangiopatia trombótica.

## Ajuste da Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Com base nos estudos realizados, nenhum ajuste de dose é indicado.

## Monitorização:

Câncer de colo retal: pressão arterial, níveis de proteína na degeneração macular e elevação da pressão intraocular.

## 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.

**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.

**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.

## ALDESLEUCINA

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

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

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

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

**Fator de Risco na Gravidez:** C.

**Lactação:** presente no leite materno/contraindicada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** moderado (30 - 90%).

**Pré-medicação:**

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

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

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

**Nota:**

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

**Preparo/Administração:**

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

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

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

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

## Reações Adversas:

### > 10%

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

Dermatológicas: rash cutâneo, prurido, dermatite esfoliativa;

Endócrinas e metabólicas: acidose, hipomagnesemia, hipocalcemia;

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

Hematológicas: trombocitopenia, anemia, leucopenia;

Hepáticas: hiperbilirrubinemia, aumento de AST;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

Renais: oligúria, aumento da creatinina;

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

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

Miscelânea: infecção.

### 1 a 10%

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

Gastrointestinais: aumento do abdome;

Hematológicas: distúrbio da coagulação;

Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina;

Renais: anúria, insuficiência renal aguda;

Respiratórias: rinite, apneia;

SNC: coma, estupor, psicose;

Miscelânea: sepse.

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

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

### Interações Medicamentosas:

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

### Ajuste da Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

### Ajuste da Dose na Toxicidade:

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

#### **Toxicidade cardiovascular:**

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Nefrotoxicidade:**

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

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

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

#### **Nota:**

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

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

### **Monitorização:**

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

### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

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

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

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

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

## ALENTUZUMABE

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, anticorpo monoclonal.

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

**Apresentação Comercial:** Campath 30 mg/mL frasco injetável.

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

**Fator de Risco na Gravidez:** C.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** baixo.

**Potencial Anafilático:** alto.

**Pré-medicação:**

Difenidramina 50 mg, IV.

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

Paracetamol 750 mg, VO.

**Preparo/Administração:**

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

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

Tempo de Infusão: 2 horas.

**Nota:**

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

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

**Reações Adversas:**

**> 10%**

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

Dermatológicas: rash cutâneo, urticária, prurido;

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

Hematológicas: neutropenia, anemia, trombocitopenia;

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

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

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

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

**1 a 10%**

Cardiovasculares: dor torácica;

Dermatológicas: púrpura;

Gastrointestinais: dispepsia, constipação;

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

Neuromusculares e esqueléticas: dorsalgia ou lombalgia, tremores;

Respiratórias: broncoespasmo, epistaxe, rinite;

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

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

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

### Interações Medicamentosas:

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

### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

### Ajuste da Dose na Toxicidade:

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

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

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

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

#### **Monitorização:**

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

#### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

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

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

## ALFAINTERFERONA 2A

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

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

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

#### **Indicações:**

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

doença mieloproliferativa, linfoma não-Hodgkin de baixo grau.

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

**Fator de Risco na Gravidez:** C.

**Lactação:** presente no leite materno/contraindicada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/Pré-medicação:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Preparo/Administração:**

Dose máxima: 36 MUI por dia.

Via de administração: subcutânea.

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

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

**Reações Adversas:**

**> 10%**

Cardiovasculares: hipertensão arterial, dor torácica, edema;

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

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia, hipofosfatemia;

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

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

Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina, aumento de transaminases;

Locais: reação no local da injeção;

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

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

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

Miscelânea: síndrome similar à gripe, diaforese.

### **1 a 10%**

Auditivas: alteração na audição;

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

Dermatológicas: equimoses, lesões cutâneas;

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

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

Geniturinárias: impotência, ITU;

Hematológicas: coagulopatia, anemia hemolítica, hematoma;

Hepáticas: hepatalgia;

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

Oculares: distúrbios visuais, conjuntivite, oftalmalgia;

Renais: proteinúria;

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

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

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

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

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

### **Interações Medicamentosas:**

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

### **Monitorização:**

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

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

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

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

### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

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

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

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

## **ALFAINTERFERONA 2B**

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

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

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

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

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

**Lactação:** presente no leite materno/contraindicada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

#### **Potencial Emetogênico/Pré-medicação:**

**Moderado** (30 - 90%) para doses  $\geq 10$  MUI/m<sup>2</sup>:

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

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

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

**Baixo** (10 - 30%) para doses  $> 5 < 10$  MUI/ m<sup>2</sup>:

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

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

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

**Mínimo** (< 10%) para doses  $\leq 5$  MUI/ m<sup>2</sup>:

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

#### **Preparo/Administração:**

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

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

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

Tempo de Infusão:

IV - infundir ao longo de aproximadamente 20 minutos.

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

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

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

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

#### **Reações Adversas:**

**> 10%**

Cardiovasculares: dor torácica.

Dermatológicas: alopecia, rash cutâneo, prurido;

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

### **5 a 10%**

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

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

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

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

#### **Interações Medicamentosas:**

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

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:**

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

#### **Ajuste de Dose em Toxicidade:**

**Linfoma (folicular):** neutrófilos entre 1.000 e 1.500/mm<sup>3</sup>, reduzir a dose pela metade; pode-se voltar à dose inicial quando os neutrófilos retornarem a um valor > 1.500/mm<sup>3</sup>.

**Toxicidade grave** (neutrófilos < 1.000/mm<sup>3</sup> ou plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup>): suspender temporariamente.

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

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

#### **Hepatite B crônica:**

Contagem de leucócitos < 1.500/mm<sup>3</sup>, granulócitos < 750/mm<sup>3</sup> ou contagem plaquetária < 50.000/mm<sup>3</sup>, outra anormalidade laboratorial ou reação adversa grave: reduzir a dose pela metade; pode-se voltar à dose inicial após a resolução da toxicidade hematológica. Suspender em caso de intolerância persistente.

Contagem de leucócitos < 1.000/mm<sup>3</sup>, granulócitos < 500/mm<sup>3</sup> ou contagem de plaquetas < 25.000/mm<sup>3</sup>: suspender permanentemente.

#### **Sarcoma de Kaposi:**

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

#### **Melanoma maligno:**

Toxicidade grave (neutrófilos > 250/mm<sup>3</sup> a < 500/mm<sup>3</sup> ou AST/ALT > 5 - 10 vezes o limite superior de normalidade): suspender temporariamente; concluir com metade da dose original quando a reação adversa tiver diminuído.

Neutrófilos < 250/mm<sup>3</sup>, AST/ALT > 10 vezes o limite superior de normalidade ou reações adversas graves e/ou persistentes: suspender permanentemente.

#### **Monitorização:**

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

#### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

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

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

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

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

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

## ALFAPEGINTERFERONA 2A

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

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

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

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

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

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** baixo (10 - 30%).

### Pré-medicação:

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

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

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

### Preparo/Administração:

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

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

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

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

### Reações Adversas:

#### > 10%

Dermatológicas: alopecia, prurido, dermatite;

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

Hematológicas: neutropenia, linfopenia, anemia;

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

Locais: reação no local da injeção;

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

Respiratórias: dispneia;

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

#### 1 a 10%

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

Endócrinas e metabólicas: hipotireoidismo, hipertireoidismo;

Gastrointestinais: perda de peso, dispepsia, xerostomia;

Hematológicas: redução plaquetária < 50.000/mm<sup>3</sup>, trombocitopenia, linfopenia, anemia;

Hepáticas: descompensação hepática;

Neuromusculares e esqueléticas: dorsalgia ou lombalgia;

Oculares: turvamento da visão;

Respiratórias: tosse, dispneia, dispneia de esforço;

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

Miscelânea: diaforese, infecção bacteriana.

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

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

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

### Interações Medicamentosas:

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

### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

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

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

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

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

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

### Monitorização:

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

### Conduta Nutricional:

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

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

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

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

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

## ALFAPEGINTERFERONA 2B

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

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

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

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

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

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:** não é necessário.

**Preparo/Administração:**

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

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

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

**Reações Adversas:**

**> 10%**

Dermatológicas: alopecia, prurido, ressecamento da pele;

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

Hematológicas: neutropenia, trombocitopenia;

Locais: reação ou inflamação no local da injeção;

Miscelânea: infecção viral;

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

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

**1 a 10%**

Cardiovasculares: dor torácica, rubor;

Dermatológicas: rash cutâneo;

Endócrinas e metabólicas: hipotireoidismo, distúrbio menstrual, hipertireoidismo;

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

Hepáticas: aumento de transaminases, hepatomegalia;

Locais: dor no local da injeção;

Miscelânea: diaforese, anticorpos neutralizadores;

Oculares: conjuntivite, turvamento da visão;

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

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

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

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

### Interações Medicamentosas:

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

### Ajuste de Dose na Insuficiência Renal e Hepática:

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

Contraindicada na hepatopatia descompensada.

### Ajuste da Dose na Toxicidade Hematológica:

#### Hemoglobina:

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

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

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

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

#### **Leucócitos:**

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

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

#### **Neutrófilos:**

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

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

#### **Plaquetas:**

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

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

#### **Monitorização:**

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

#### **Nota:**

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

#### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

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

# ALTRETAMINA

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico (miscelânea).

**Sinônimos:** Hexametilmelamina, HEXM, HMM, HXM.

**Apresentação Comercial:** Hexalen 50mg/cápsula.

**Indicações:** tratamento do câncer de ovário.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** moderado a alto.

**Pré-medicação:**

Profilaxia recomendada. Iniciar antes da quimioterapia:

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

**Preparo/Administração:**

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

**Reações Adversas:**

**>10%**

Gastrointestinais: náusea ou vômito, diarreia;

Hematológicas: anemia, leucopenia, neutropenia;

SNC: neuropatia sensorial periférica, neurotoxicidade (pode ser progressiva e limitada pela dose).

**1 a 10%**

Gastrointestinais: cólicas estomacais, anorexia;

Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina;

Hematológicas: trombocitopenia;

SNC: crises convulsivas, fadiga.

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

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

**Interações Medicamentosas:**

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

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

**Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

**Ajuste da Dose na Toxicidade:**

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

**Monitorização:**

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

### Conduta Nutricional:

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

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

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

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

## AMIFOSTINA

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

**Sinônimos:** Etiofós, Gamafós.

**Apresentação Comercial:** Ethyl 500 mg/frasco.

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

**Fator de Risco na Gravidez:** C.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:**

**Baixo (10 - 90%)** - dose igual ou menor 300 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

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

**Moderado (30 - 90%)** - dose maior que 300 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

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

### Preparo/Administração:

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

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

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

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

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

### Reações Adversas:

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: hipotensão arterial (dose dependente).

Gastrointestinais: náusea ou vômito.

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

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

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

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

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

### Interações Medicamentosas:

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

### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

### Monitorização:

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

### Conduta Nutricional:

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

## AMINOGLUTETIMIDA

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

**Sinônimos:** AG, AGT.

**Apresentação Comercial:** Orimeten 250 mg/comprimido.

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

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo a baixo.

**Preparo/Administração:**

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

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

**Reações Adversas:**

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

**> 10%**

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

Dermatológicas: erupção cutânea;

Gastrointestinais: náusea, anorexia;

Hepáticas: icterícia colestática;

Neuromusculares e esqueléticas: mialgia;

Renais: nefrotoxicidade;

Respiratórias: dano alveolar.

**1 a 10%**

Cardiovasculares: hipotensão, taquicardia, ortostase;

Dermatológicas: hirsutismo, prurido;

Endócrinas e metabólicas: insuficiência adreno-cortical;

Gastrointestinais: vômito.

**< 1%**

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

**Interações Medicamentosas:**

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

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

Considerar redução de dose em caso de comprometimento renal.

#### **Monitorização:**

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

#### **Conduta Nutricional:**

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

## ANASTROZOL

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

**Apresentação Comercial:** Arimidex 1mg/comprimido revestido.

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

**Fator de Risco na Gravidez:** X (FDA).

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo a baixo.

#### **Preparo/Administração:**

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

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

#### **Reações Adversas:**

##### **> 10%**

Cardiovasculares: edema, hipertensão, vasodilatação;

Dermatológicas: erupções cutâneas;

Gastrointestinais: náusea;

Hematológicas: fogachos;

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

SNC: cefaleia, fadiga, astenia, tontura.

### 1 a 10%

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

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

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

Dermatológicas: alopecia, reações alérgicas, prurido;

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

Endócrinas e metabólicas: anorexia, hipercolesterolemia, sudorese;

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

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

Oculares: catarata;

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

Miscelânea: doença infecciosa, linfedema.

### < 1%

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

### Interações Medicamentosas:

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

### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

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

### Monitorização:

Densidade mineral óssea, colesterol total e LDL.

### Conduta Nutricional:

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

## APREPITANTO

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

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

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

## **Fator de Risco na Gravidez: B.**

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

### **Preparo/Administração**

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

Estabilidade: armazenar em TA.

### **Reações Adversas:**

#### **> 10%**

SNC: fadiga;

Gastrointestinais: náusea, constipação;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

Miscelânea: soluços.

#### **1 a 10%**

Cardiovasculares: hipotensão, bradicardia, rubor;

SNC: tontura, cefaleia;

Endócrinas e metabólicas: desidratação, anorexia;

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

Hepáticas: transaminases aumentadas;

Renais: proteinúria, BUN aumentado;

Respiratórios: soluços.

#### **> 0,5%**

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

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

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

### **Interações Medicamentosas:**

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

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

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

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:**

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

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:**

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

#### **Monitorização:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

#### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

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

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

## ASPARAGINASE

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico (miscelânea).

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

**Apresentação Comercial:** Elspar 10.000 UI/frasco.

**Indicações:** tratamento da leucemia linfocítica aguda (LLA).

**Fator de Risco na Gravidez:** C.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo (< 10 %).

**Pré-medicação:**

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

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

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

**Preparo/Administração:**

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

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

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

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

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

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

**Nota:**

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

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

**Reações Adversas:**

**> 10%**

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

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

Hematológicas: deficiência grave de proteína C e redução de antitrombina III (podem ser limitadoras da dose ou fatais), hiperfibrinogenemia e depressão dos fatores de coagulação V e VIII, redução variável nos fatores VII e IX;

Hepáticas: aumentos de transaminases, bilirrubina e fosfatase alcalina (temporários);

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

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

Renais: azotemia;

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

### **1 a 10%**

Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia;

Gastrointestinais: estomatite;

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

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

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

### **Interações Medicamentosas:**

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

### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cuidado.

### **Monitorização:**

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

### **Conduta Nutricional:**

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

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

## AZACITIDINA

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, inibidor da metilação do DNA.

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

**Apresentação Comercial:** Vidaza 100 mg/frasco injetável.

**Indicações:** tratamento da síndrome mielodisplásica.

**Fator de Risco na Gravidez:** D

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** moderado (30 - 90%).

**Pré-medicação:**

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

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

**Preparo/Administração:**

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

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

**Nota:**

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

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

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

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

**Reações Adversas:**

**> 10%**

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

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

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

Hematológicas: anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia

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

### **5 a 10%**

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

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

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

### **Interações Medicamentosas:**

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

### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

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

### **Monitorização:**

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

um hemograma deve ser repetido a cada ciclo.

### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

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

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

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

## **BENDAMUSTINA**

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico (alquilante).

**Sinônimos:** cytosasan.

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

**Indicações:** leucemia linfocítica crônica e linfoma não-Hodgkin.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** moderado (30 - 90%).

**Pré-medicação:**

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

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

#### **Preparo/Administração:**

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

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

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

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

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

#### **Reações Adversas:**

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

#### **Interações Medicamentosas:**

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

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

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

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

#### **Monitorização:**

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

#### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

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

## BEVACIZUMABE

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

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

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

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

**Fator de Risco na Gravidez:** C.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo (<10%).

**Pré-medicação:**

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

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

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

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

**Preparo/Administração:**

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

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

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

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

**Potencial vesicante/irritante:** não consta

**Reações Adversas:**

**> 10%**

Cardiovasculares: hipertensão arterial, tromboembolia, hipotensão arterial;

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

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia, perda de peso;

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

Hematológicas: leucopenia, neutropenia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, mialgia;

Oculares: aumento do lacrimejamento;

Renais: proteinúria;

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

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

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

**1 a 10%**

Cardiovasculares: trombose venosa profunda, trombose arterial, síncope,

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

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

Endócrinas e metabólicas: desidratação;

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

Geniturinárias: poliúria ou urgência miccional, hemorragia vaginal;

Hematológicas: febre neutropênica, trombocitopenia, hemorragia;

Hepáticas: bilirrubinemia;

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

SNC: confusão mental, marcha anormal.;

Miscelânea: reações à infusão.

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

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

### **Interações Medicamentosas:**

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

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

### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

### **Ajuste da Dose para a Toxicidade:**

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

### **Monitorização:**

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

### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

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

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

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

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

## BEXAROTENO

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico (miscelânea).

**Sinônimos:** não consta.

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

**Indicações:** Linfoma de célula T cutâneo.

**Fator de Risco na Gravidez:** X.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo a baixo.

**Pré-medicação:**

Se necessário:

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

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

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

**Preparo/Administração:**

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

o esquema normal. Não dobrar as doses.

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

### Reações Adversas:

#### 10%

Cardiovasculares: edema periférico;

Dermatológicas: *rash* cutâneo, dermatite esfoliativa;

Endócrinas e metabólicas: hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipotireoidismo;

Hematológicas: leucopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

SNC: cefaleia, calafrios;

Miscelânea: infecção.

#### < 10%

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

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

Endócrinas e metabólicas: hiperglicemia, hipoproteinemia;

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

Geniturinárias: albuminúria, disúria, hematúria;

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

Hepáticas: aumento da desidrogenase lática, insuficiência hepática;

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

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

Otológicas: otalgia, otite externa;

Renais: disfunção renal;

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

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

Miscelânea: síndrome similar à gripe, infecção bacteriana;

#### < 1%

Cardiovasculares: edema;

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

Hematológicas: leucopenia, linfadenopatia;

Neuromusculares e esqueléticas: parestesia;

Respiratórias: faringite, tosse;

SNC: dor, cefaleia, fraqueza;

Miscelânea: infecção, diaforese.

### Interações Medicamentosas:

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

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

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

#### **Ajuste da Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

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

#### **Monitorização:**

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

#### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

## BICALUTAMIDA

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, antiandrogênio.

**Sinônimos:** CDX.

**Apresentação Comercial:** Casodex 50 mg/comprimido revestido.

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

**Fator de Risco na Gravidez:** X.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo a baixo.

**Preparo/Administração:**

A dose deve ser administrada com ou sem alimento.

Estabilidade: armazenar em TA.

**Reações Adversas:**

> 10%

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

### ≥ 2 a 10%

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

### Eventos pós-comercialização e/ou casos relatados:

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

### Interações Medicamentosas:

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

### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

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

### Monitorização:

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

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

#### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

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

## BLEOMICINA

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, antibiótico.

**Sinônimos:** Sulfato de Bleomicina, Bleo, BLM.

**Apresentação Comercial:** Blenoxane 15 mg/frasco.

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

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo (<10%).

#### **Pré- medicação:**

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

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

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

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

#### **Preparo/Administração:**

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

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

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

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

**Potencial vesicante/irritante:** pode ser irritante.

### **Reações Adversas:**

#### **> 10%**

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

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

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

Miscelânea: reações febris agudas.

#### **1 a 10%**

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

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

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

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

Dose de teste para pacientes com linfoma:

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

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

### **Interações Medicamentosas:**

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

### **Ajuste da Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

Administrar 75% da dose usual quando Cl<sub>cr</sub> estiver entre 10 - 50 mL/min.

Administrar 50% da dose usual quando Cl<sub>cr</sub> < 10 mL/min.

### **Monitorização:**

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

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

#### **Conduta Nutricional:**

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

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

## **BORTEZOMIBE**

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, inibidor do proteasoma.

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

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

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo (<10%).

#### **Pré-medicação:**

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

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

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

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

#### **Preparo/Administração:**

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

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

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

**Potencial vesicante/irritante:** pode ser irritante.

#### **Reações Adversas:**

##### **> 10%**

Cardiovasculares: edema, hipotensão arterial;

Dermatológicas: *rash* cutâneo, prurido;

Endócrinas e metabólicas: desidratação;

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

Hematológicas: trombocitopenia, anemia, neutropenia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, neuropatia periférica, parestesia,

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

Oculares: turvamento da visão;

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

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

Miscelânea: infecções pelo vírus da herpes.

### **1 a 10%**

Cardiovasculares: síncope;

Endócrinas e metabólicas: hipercalcemia.

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

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

### **Interações Medicamentosas:**

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

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

### **Ajuste de Dose na Insuficiência Renal e Hepática:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

### **Ajuste de Dose em Toxicidade:**

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

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

#### **Monitorização:**

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

#### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

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

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

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

## **BRENTUXIMABE VEDOTINA**

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, anticorpo monoclonal.

**Apresentação Comercial:** Adcetris 50 mg/frasco injetável.

**Indicações:** tratamento de Linfoma de Hodgkin.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo (<10%).

**Potencial Anafilático:** médio.

**Pré-medicação:**

Difenidramina 50 mg, IV.

Paracetamol 750 mg, VO.

**Preparo/Administração**

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

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

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

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

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

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

**Reações Adversas:**

**> 10%**

Cardiovasculares: edema periférico;

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

Dermatológicas: rash, prurido, alopecia;

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

Hematológicas: neutropenia, anemia, trombocitopenia;

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

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

Miscelâneas: reação infusional, suores noturnos, linfadenopatia.

**1 a 10%**

Cardiovasculares: arritmia supraventricular;

Dermatológicas: pele ressecada;

Geniturinárias: infecção do trato urinário;

Neuromusculares e esqueléticas: dor no membro, espasmos musculares;

Renal: pielonefrite;

Respiratórias: pneumonite, pneumotórax, embolia pulmonar;

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

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

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

**Interações Medicamentosas:**

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

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

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

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

#### **Ajuste de Dose na Insuficiência Renal e Hepática:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

#### **Ajuste de Dose em Toxicidade:**

Toxicidade Hematológica:

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

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

Toxicidade Não-Hematológica:

Anafilaxia: descontinuar imediatamente e permanentemente.

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

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

Neuropatia Periférica, grau 4: descontinuar o tratamento.

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

#### **Monitorização:**

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

#### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

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

## BUSSULFANO

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, agente alquilante.

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

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

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** baixo (10 - 30%).

**Pré-medicação:**

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

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

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

**Preparo/Administração:**

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

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

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

**Potencial vesicante/irritante:** pode ser irritante.

**Reações Adversas:**

**> 10%**

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

Dermatológicas: rash cutâneo, prurido, alopecia;

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

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

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

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

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

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

Renais: aumento de creatinina, oligúria;

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

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

Miscelânea: infecção, reação alérgica.

**1 a 10%**

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

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

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

Endócrinas e metabólicas: hiponatremia;

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

Hematológicas: aumento do tempo de protrombina;

Hepáticas: hepatomegalia;

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

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

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

### **Interações Medicamentosas:**

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

### **Ajuste de Dose na Insuficiência Renal e Hepática:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

### **Monitorização:**

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

### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

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

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

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

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

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

## BUSSULFANO (ORAL)

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, agente alquilante.

**Apresentação Comercial:** Myleran 2 mg/cápsula.

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

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/Pré-medicação:**

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

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

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

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

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

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

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

**Preparo/Administração:**

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

**Reações Adversas:**

**10%**

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

torácica, vasodilatação, hipotensão arterial;

Dermatológicas: *rash* cutâneo, prurido, alopecia;

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

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

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

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

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

Renais: aumento de creatinina, oligúria;

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

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

Miscelânea: infecção, reação alérgica;

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

Endócrinas e metabólicas: amenorreia, supressão ovariana.

### **Relatos raros:**

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

### **Interações Medicamentosas:**

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

### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

### **Monitorização:**

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

### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

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

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

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

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

## CABAZITAXEL

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, antimicrotubular, derivado dos taxanos.

**Indicações:** tratamento do câncer de próstata.

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

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecido/não recomendado.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** baixo (10 - 30%).

**Potencial Anafilático:** alto.

**Pré-medicação:**

Difenidramina 50 mg IV.

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

ranitidina 50 mg IV.

**Preparo/Administração:**

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

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

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

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

**Potencial vesicante/irritante:** irritante.

### **Reações Adversas:**

#### **> 10%**

Sistema Nervoso Central: fadiga, febre;

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

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

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

Renais: hematúria;

Respiratória: dispneia e tosse.

#### **1 a 10%**

Cardiovasculares: edema periférico, arritmia, hipotensão;

Sistema Nervoso Central: tontura, enxaqueca, dor;

Dermatológicas: alopecia;

Endócrinas e metabólicas: desidratação;

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

Genitourinárias: infecção do trato urinário, disúria;

Hematológicas: neutropenia febril;

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

Neuromusculares e esqueléticas: espasmo muscular.

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

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

### **Interações Medicamentosas:**

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

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

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

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

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

Dasatinibe pode aumentar a concentração sérica de cabazitaxel.

Deferasirox pode diminuir a concentração sérica de cabazitaxel.

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

Os derivados de taxanos podem diminuir o metabolismo da doxorubicina.

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

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

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

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

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

Trastuzumabe pode aumentar o efeito neutropênico dos imunossupressores.

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

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

#### **Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:**

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

#### **Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:**

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

#### **Ajuste de Dose em Toxicidade:**

Toxicidade hematológica:

Neutropenia grau  $\geq$  3 prolongada (mais de 1 semana), mesmo em terapia com G-CSF: postergar tratamento até neutrófilos  $>$  1500/mm<sup>3</sup> e então reduzir a dose para 20mg/m<sup>2</sup> com profilaxia secundária continuada de G-CSF.

Neutropenia febril: postergar tratamento até recuperação e neutrófilos  $>$ 1500/mm<sup>3</sup> e então reduzir a dose para 20 mg/m<sup>2</sup>.

Toxicidade não hematológica:

Diarreia grau  $\geq$ 3 ou persistente apesar de medicação apropriada, reposição de fluidos e eletrólitos: postergar tratamento até recuperação e então reduzir a dose para 20 mg/m<sup>2</sup>.

Descontinuar o tratamento caso paciente continue apresentando quaisquer das reações acima na dose de 20 mg/m<sup>2</sup>.

#### **Monitorização:**

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

#### **Conduta Nutricional**

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

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

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

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

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

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

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

## CAPECITABINA

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

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

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

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo a baixo.

**Pré-medicação:**

Se necessário:

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

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

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

**Preparo/Administração:**

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

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

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

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

### Reações Adversas:

#### > 10%

Cardiovasculares: edema;

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

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

Hematológicas: linfopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia;

Hepáticas: aumento de bilirrubinas;

Neuromusculares e esqueléticas: parestesia;

Oculares: irritação ocular;

Respiratórias: dispneia;

SNC: fadiga, febre, dor.

#### 5 a 10%

Cardiovasculares: trombose venosa, dor torácica;

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

Endócrinas e metabólicas: desidratação;

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

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

Oculares: conjuntivite, visão anormal;

Respiratórias: tosse;

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

Miscelânea: infecção viral.

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

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

#### Interações Medicamentosas:

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

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

### Ajuste da Dose na Insuficiência Renal e Hepática:

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

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

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

### Modificações recomendadas da dose

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

### Monitorização:

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

### Conduta Nutricional:

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

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

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

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

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

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

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

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

## CARBOPLATINA

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, agente alquilante.

**Sinônimos:** CBDCA.

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

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

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** moderado (30 - 90%).

**Pré-medicação:**

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

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

**Preparo/Administração:**

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

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

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

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

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

**Potencial vesicante/irritante:** pode ser irritante.

**Reações Adversas:**

**> 10%**

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

Gastrointestinais: vômito, dor abdominal, náusea;

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

Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina, aumento de AST;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

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

SNC: dor.

**1 a 10%**

Auditivas: ototoxicidade;

Dermatológicas: alopecia;

Gastrointestinais: diarreia, constipação, disgeusia, estomatite ou mucosite;

Hematológicas: complicações hemorrágicas;

Hepáticas: aumento de bilirrubinas;

Locais: dor no local da injeção;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica;

Oculares: distúrbios visuais;

Renais: aumento da creatinina;

SNC: neurotoxicidade;

Miscelânea: infecção, hipersensibilidade.

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

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

### Interações Medicamentosas:

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

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

### Ajuste da Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

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

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

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

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

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

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

### Monitorização:

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

### Conduta Nutricional:

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

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

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

## CARMUSTINA

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

**Sinônimos:** BCNU, bis-cloronitrosourea, Carmustinum.

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

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

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

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:**

**Alto (> 90%)** - acima de 250 mg/m<sup>2</sup>:

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

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

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

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

**Moderado (30 - 90%)** - igual ou menor que 250mg/m<sup>2</sup>:

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

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

**Preparo/Administração:**

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

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

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

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

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

**Nota:** alta dose de carmustina: taxa máxima de infusão  $\leq 3$  mg/m<sup>2</sup>/min para evitar rubor excessivo, agitação e hipotensão arterial; as infusões devem durar, no mínimo, 2 horas; alguns protocolos investigativos propõem infusões mais curtas.

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

**Reações Adversas:**

**> 10%**

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

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

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

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

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

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

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

Respiratórias: a fibrose intersticial ocorre nos pacientes que recebem dose cumulativa > 1.400 mg/m<sup>2</sup> ou doses do transplante de medula óssea; pode ser retardada por até 3 anos; rara em pacientes que recebem doses menores.

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

SNC: ataxia, tontura;

Pós-operatório: crise convulsiva, edema cerebral.

### **1 a 10%**

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

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

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

Hematológicas: anemia, hemorragia (implante);

Locais: edema (implante);

Neuromusculares e esqueléticas: dorsalgia ou lombalgia;

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

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

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

### **Interações Medicamentosas:**

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

Obs.: diluente para infusão contém etanol.

### **Ajuste de Dose no Comprometimento Renal e Hepático:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

### **Monitorização:**

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

#### **Conduta Nutricional:**

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

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

## CETUXIMABE

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

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

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

**Fator de Risco na Gravidez:** C.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo (<10%).

**Potencial Anafilático:** médio.

#### **Pré-medicação:**

Difenidramina 50 mg, IV.

#### **Preparo/Administração:**

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

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

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

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

#### **Reações Adversas:**

> 10%

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

#### **1 a 10%**

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

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

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

#### **Interações Medicamentosas:**

Interações não foram avaliadas em estudos clínicos.

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

#### **Ajuste de Dose em Toxicidade:**

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

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

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

Rash cutâneo acneiforme grave (grau 3 ou 4):

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

Se houver melhora do quadro, continuar com 250 mg/m<sup>2</sup>.

Se não houver melhora do quadro, suspender a terapia.

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

Se houver melhora do quadro, continuar com 200 mg/m<sup>2</sup>.

Se não houver melhora do quadro, suspender a terapia.

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

Se houver melhora do quadro, continuar com 150 mg/m<sup>2</sup>.

Se não houver melhora do quadro, suspender a terapia.

Quarta ocorrência: suspender a terapia.

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

#### **Monitorização:**

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

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

#### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

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

## CICLOFOSFAMIDA

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, agente alquilante.

**Sinônimos:** COM, CTX, CYT.

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

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

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** presente no leite materno/contraindicada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:**

**Moderado (30 - 90%)** - dose igual/menor a 1500 mg/m<sup>2</sup>:

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

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

**Alto (> 90%)** - dose acima de 1500 mg/m<sup>2</sup>:

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

Dexametasona 12 mg, IV ou VO, no D1 e dexametasona 8 mg, VO, no D2 a D4.  
aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e aprepitanto 80 mg, VO, no D2 e D3.  
Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

### **Preparo/Administração:**

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

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

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

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

**Potencial vesicante/irritante:** pode ser irritante.

### **Reações Adversas:**

#### **> 10%**

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

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

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

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

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

#### **1 a 10%**

Cardiovasculares: rubor facial;

Dermatológicas: *rash* cutâneo;

Renais: pode ocorrer síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético, geralmente com doses > 50 mg/kg (ou 1 g/m<sup>2</sup>); também foi relatada a ocorrência de necrose tubular renal, a qual geralmente sofre resolução com a suspensão do medicamento;

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

SNC: cefaleia.

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

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

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

#### **TMO:**

Cardiovasculares: insuficiência cardíaca, necrose cardíaca, tamponamento cardíaco.

Endócrinas e metabólicas: hiponatremia.

Gastrointestinais: náusea e vômito graves.

Hematológicas: metemoglobinemia.

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

#### **Interações Medicamentosas:**

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

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

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

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

#### **Ajuste da dose na Insuficiência Renal e Hepática:**

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

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

Efeitos da CAPD: desconhecidos.

Efeitos da hemofiltração arteriovenosa contínua: desconhecidos

#### **Monitorização:**

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

### Conduta Nutricional:

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

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

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

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

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

## CICLOFOSFAMIDA (ORAL)

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, agente alquilante.

**Sinônimos:** COM, CTX, CYT.

**Apresentação Comercial:** Genuxal 50 mg/cápsula.

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

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** presente no leite materno/contraindicada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:**

**Moderado a alto** - maior/igual a 100 mg/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. Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

**Mínimo a baixo** - menor que 100 mg/m<sup>2</sup>/dia:

Se necessário:

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

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

ou ranitidina.

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

### **Preparo/Administração:**

Administrar os comprimidos durante ou após as refeições.

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

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

### **Reações Adversas:**

#### **> 10%**

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

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

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

Genitourinárias: cistite hemorrágica aguda grave e potencialmente fatal;

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

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

#### **1 a 10%**

Cardiovasculares: rubor facial;

Dermatológicas: *rash* cutâneo;

Renais: pode ocorrer síndrome da secreção inadequada de hormônio anti-diurético, geralmente com doses > 50 mg/kg (ou 1 g/m<sup>2</sup>); também foi relatada a ocorrência de necrose tubular renal, a qual geralmente sofre resolução com a suspensão do medicamento;

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

SNC: cefaleia.

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

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

#### **Interações Medicamentosas:**

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

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

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

#### **Ajuste da Dose na Insuficiência Renal e Hepática:**

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

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

Efeitos da CAPD: desconhecidos.

Efeitos da hemofiltração arteriovenosa contínua: desconhecidos.

#### **Monitorização:**

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

#### **Conduta Nutricional:**

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

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

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

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

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

## CIPROTERONA

**Categoria Terapêutica:** antiandrogênio.

**Sinônimos:** acetato de ciproterona.

**Apresentação Comercial:** Androcur 50 mg e 100 mg/comprimido.

**Indicações:** tratamento paliativo de carcinoma prostático.

**Fator de Risco na Gravidez:** B (AUS).

**Lactação:** presente no leite materno/contraindicado.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/Pré-medicação:** não consta.

**Preparo/Administração:**

Administrar no mesmo horário em cada dia do tratamento. Deve ser ingerido com alimentos.

Estabilidade: conservar em TA.

**Reações Adversas:**

**Frequência não definida.**

Cardiovasculares: fâlcia cardíaca, hemorragia, hipotensão, infarto do miocárdio, derrame, choque, síncope, taquicardia, trombose (trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose venosa da retina).

SNC: depressão, tontura, encefalopatia, fadiga, fadaleia, lassitude.

Dermatológicas: pele seca (diminuição sebácea), eczema, eritema, dermatite esfoliativa, hirsutismo, nodoso, perda desigual de pelo corporal, fotossensibilidade, prurido, erupção cutânea, escleroderma, descoloração de pele, urticária.

Endócrinas e metabólicas: supressão adrenal (relacionada com a dose), hiperplasia nodular mamária benigna, diabetes *mellitus*, galactorreia, ginecomastia, fogachos, hipercalcemia, hiperglicemia, impotência, inibição de espermatogênese, aumento de libido, balanço negativo de nitrogênio, perda/ganho de peso.

Gastrointestinais: anorexia, constipação, diarreia, dispepsia, glossite, náusea, pancreatite, vômito.

Geniturinárias: carcinoma de bexiga, hematúria, frequência urinária.

Hematológicas: anemia, aumento de fibrinogênio, anemia hemolítica, leucopenia, leucocitose, tempo de protrombina diminuído, trombocitopenia.

Hepáticas: ascite, icterícia colestática, cirrose, disfunção hepática (relacionada com a dose), carcinoma hepático, coma hepático, fâlcia hepática, necrose hepática, hepatite, hepatoma, hepatomegalia, aumento de transaminases.

Neuromusculares e esqueléticas: miastenia, osteoporose, fraqueza.

Oftálmicas: acomodação anormal, visão anormal, cegueira, neurite óptica, atrofia óptica, alteração na retina.

Renais: fâlcia renal, creatinina sérica aumentada.

Respiratórias: asma, broncoespasmo, tosse, dispneia, embolia pulmonar, fibrose pulmonar.

Miscelânea: reações alérgicas.

**Interações Medicamentosas:**

Evitar consumo concomitante de etanol devido à diminuição dos efeitos da ciproterona.

**Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

O uso de ciproterona em pacientes com comprometimento renal é contraindicado. O uso de ciproterona em pacientes com comprometimento hepático ou doenças hepáticas ativas é contraindicado.

**Monitorização:**

Monitorizar através de testes de função hepática basal e periodicamente durante o tratamento ou quando for notado sinais/sintomas sugestivos de hepatotoxicidade. Função adrenal também deve ser monitorada periodicamente.

**Conduta Nutricional:**

**Anorexia:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia.

Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

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

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

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

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

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

## CISPLATINA

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

**Sinônimos:** CDDP.

**Apresentação Comercial:** Platistine 10 mg/10 mL, 50 mg/50 mL e 100 mg/100 mL injetável frasco-ampola (contém manitol).

**Indicações:** tratamento do câncer de bexiga, testículo, ovário, cabeça e pescoço.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** presente no leite materno/contraindicada.

**Posologia:** consultar protocolos individuais.

**Potencial Emetogênico/Pré-medicação:**

Recomenda-se a hidratação pré-tratamento com 1 a 2 L de líquidos antes da administração da cisplatina (ver administração).

Alto

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

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

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

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

### **Preparo/Administração:**

A cisplatina interage com o alumínio formando um precipitado negro. Não utilizar agulhas, seringas, cateteres ou equipamentos de administração IV que contenham partes de alumínio que possam entrar em contato com o medicamento na sua preparação ou administração.

Diluição: padrão IV: em 250 - 1000 mL de SF, SGF ou SG a 5% em cloreto de sódio a 0,45%. A solução para infusão deve ter concentração final de cloreto de sódio  $\geq 0,2\%$ .

Estabilidade: diluições maiores até a concentração de 0,05 - 2 mg/mL: 72 horas 4 - 25°C.

Solução após o primeiro acesso ao frasco: 28 dias TA sob proteção contra a luz ou 7 dias TA sob luz fluorescente. Não refrigerar a solução com risco de formação de precipitado.

Tempo de infusão: a taxa de administração varia entre infusão de 15 - 120 minutos, infusão de 1 mg/min, infusão de 6 - 8 horas, infusão de 24 horas ou por protocolo. Em pacientes com ICC, taxa máxima de infusão deve ser de 1 mg/min.

Solução de hidratação: infundir por um período de 2 - 4 horas antes do ciclo de tratamento. Devem ser mantidas hidratação e débito urinário adequados (acima de 100 mL/hora) por 24 horas após a administração.

**Potencial vesicante/irritante:** para doses  $> 0,5$  mg/mL, a droga é vesicante. Para doses  $< 0,5$  mg/mL, a droga é irritante.

### **Reações Adversas:**

#### **$> 10\%$**

Auditivas: ototoxicidade (manifesta-se como perda da audição de alta frequência; a ototoxicidade é especialmente pronunciada em crianças);

Dermatológicas: alopecia leve;

Gastrointestinais: náusea e vômito;

Hematológicas: mielossupressão (leve com doses moderadas; leve a moderada com terapia de altas doses);

Leucócitos: leve;

Plaquetas: leve;

Hepáticas: aumento de enzimas hepáticas;

Renais: nefrotoxicidade (insuficiência renal aguda e crônica);

SNC: neurotoxicidade - (a neuropatia periférica depende da dose e da duração do tratamento).

#### **1 a 10%**

Gastrointestinais: diarreia;

Locais: irritação tissular.

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

Alopecia leve, anemia hemolítica, arritmias, aumento de enzimas hepáticas, bradicardia, cegueira cerebral, neurite óptica, papiledema, reação anafilática, turvamento da visão, úlceras bucais.

### **TMO:**

Endócrinas e metabólicas: hipocalemia, hipomagnesemia.

Gastrointestinais: altamente emetogênico.

Hematológicas: mielossupressão.

Renais: aumento da creatinina sérica, azotemia, insuficiência renal aguda.

SNC: neuropatia periférica e autônoma, ototoxicidade.

Miscelânea: dor passageira no local do tumor, distúrbios autoimunes passageiros.

### **Interações Medicamentosas:**

A cisplatina pode aumentar os níveis e efeitos de antibióticos aminoglicosídeos,

derivados do teixo, natalizumabe, topotecana, vacinas (vírus vivos) e vinorelbina. Os níveis e efeitos da cisplatina podem ser aumentados por trastuzumabe. A cisplatina pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas (vírus inativados). Os níveis e efeitos da cisplatina podem ser reduzidos por equinácia. Pacientes com tumores dependentes de estrogênios devem evitar uso de cimicífuga e angélica chinesa.

A cisplatina pode ter seu efeito nefrotóxico potencializado com antibióticos aminoglicosídeos. A administração concomitante e/ou sequencial de fármacos ototóxicos como antibiótico aminoglicosídeo ou diuréticos de alça pode potencializar a ototoxicidade, especialmente na presença de insuficiência renal. A cisplatina pode alterar o clearance da bleomicina e do metotrexato, aumentando suas toxicidades. A cisplatina pode diminuir as concentrações séricas de fenitoína. A cisplatina pode aumentar a concentração sanguínea de ácido úrico, portanto as doses de medicamentos antigotosos como alopurinol, colchicina, probenecida ou sulfimpirazona devem ser ajustadas.

### **Ajuste de Dose na Insuficiência Renal e Hepática:**

O fabricante recomenda que ciclos repetidos da cisplatina não sejam utilizados até que a creatinina sérica seja < 1,5 mg/100 mL e/ou o BUN seja < 25 mg/100 mL. Não há diretiva aprovada pela FDA relativa ao ajuste da dose no comprometimento renal. As diretivas a seguir têm sido utilizadas por alguns clínicos:

*Aronoff, 2007:*

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

Clcr < 10 mL/min: administrar metade da dose.

Hemodiálise: parcialmente eliminada pela hemodiálise.

Administrar metade da dose após a hemodiálise.

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

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

*Kintzel, 1995:*

Clcr 46 - 60 mL/min: reduzir a dose em 25%.

Clcr 31 - 45 mL/min: reduzir a dose pela metade.

Clcr < 30 mL/min: considerar o uso de um medicamento alternativo.

### **Monitorização:**

Função renal (creatinina sérica, BUN, Clcr), eletrólitos (particularmente magnésio, cálcio e potássio) antes e em até 48 horas após a terapia com cisplatina, audiografia (basal e antes de cada dose subsequente), exame neurológico (na terapia de altas doses), provas da função hepática periodicamente, hemograma completo com contagem diferencial e plaquetária, débito urinário, urinálise.

### **Conduta Nutricional:**

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

## CITARABINA

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

**Sinônimos:** Ara-C, arabinosilcitosina, cloridrato de citarabina, cloridrato de citosina arabinosina.

**Apresentação Comercial:** Aracytin 100 mg/frasco-ampola injetável; aracytin CS 1 g/10 mL e 500 mg/25 mL frasco-ampola injetável.

**Indicações:** tratamento da leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielocítica crônica (LMC, fase blástica) e linfomas; profilaxia e tratamento da leucemia meníngea.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar protocolos individuais por doenças.

**Potencial Emetogênico/Pré-medicação:**

**Moderado (30 - 90%)** - dose acima 1g/m<sup>2</sup>.

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

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

**Baixo (10 - 30%)** - dose entre 100 - 200 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

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

**Preparo/Administração:**

Reconstituição: reconstituir com diluente próprio, SF ou água bacteriostática para injeção. O volume deve estar em acordo com a recomendação do fabricante para cada apresentação. Para administração IT, reconstituir somente com SF.

**Nota:** soluções contendo agentes bacteriostáticos não devem ser utilizadas para a preparação de altas doses ou de doses intratecais de citarabina. Podem ser utilizadas para administrações IM, SC, e IV de baixa dose (100 - 200 mg/m<sup>2</sup>). Diluição: antes da diluição, armazenar em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, proteger da luz. Não refrigerar a solução devido ao risco de formação de precipitado. IV: diluir em 250 - 1.000 mL de SF ou SG 5%.

Tempo de infusão: IM, IT ou SC: não exceder a concentração de 100 mg/mL. IV: infundir durante 1 - 3 horas ou por infusão contínua. Os efeitos GI podem ser mais pronunciados com doses em bôlus IV divididas do que com infusão contínua.

Estabilidade: após reconstituição e diluição é de 8 dias TA (fabricante recomenda o uso em até 48 horas). Soluções intratecais em 3 - 20 mL de ringer lactato são estáveis por 7 dias em TA; elas devem, no entanto, ser utilizadas em até 24 horas por conta da via de administração.

**Reações Adversas:** (frequência não definida).

### Frequentes

Dermatológicas: *rash* cutâneo;

Gastrointestinais: anorexia, diarreia, inflamação anal, mucosite, náusea, ulceração anal, vômito;

Hematológicas: mielossupressão, neutropenia (início: 1 - 7 dias; nadir [bifásico]: 7 - 9 dias e em 15 - 24 dias; recuperação [bifásica]: 9 - 12 e em 24 - 34 dias), trombocitopenia (início: 5 dias; nadir: 12 - 15 dias; recuperação: 15 - 25 dias), anemia, sangramento, leucopenia, megaloblastose, redução de reticulócitos;

Hepáticas: aumento de transaminases (agudo), disfunção hepática;

Locais: tromboflebite;

SNC: febre.

### Menos frequentes

Cardiovasculares: dor torácica, pericardite;

Dermatológicas: alopecia, prurido, sardas, ulceração cutânea, urticária;

Gastrointestinais: dor abdominal, dor orofaríngea, esofagite, necrose intestinal, pancreatite, ulceração esofágica;

Geniturinárias: retenção urinária;

Hepáticas: icterícia;

Locais: celulite no local da injeção;

Oculares: conjuntivite;

Renais: disfunção renal;

Respiratórias: dispneia;

SNC: cefaleia, neurite, tontura, toxicidade neural;

Miscelânea: anafilaxia, edema alérgico, sepse.

### Raros e/ou relatos de caso:

Aumento de amilase, aumento de lipase, disfunção cerebral, dor no local da injeção (injeção subcutânea), hepatopatia veno-oclusiva, hiperuricemia, inflamação no local da injeção (injeção subcutânea), meningite asséptica, parada cardiorrespiratória (aguda), paralisia (terapia combinada intratecal e IV), pneumonite intersticial, pustulose exantematosa, rhabdomiólise, síndrome da citarabina (conjuntivite, dor torácica, febre, mal-estar, mialgia, ostealgia, *rash* cutâneo maculopapular).

### Eventos adversos associados à terapia com altas doses de citarabina

(toxicidades do SNC, GI, oculares e pulmonares são mais comuns em esquemas com altas doses):

Cardiovasculares: cardiomegalia, miocardiopatia (em combinação com ciclofosfamida);

Dermatológicas: alopecia (completa), descamação, *rash* cutâneo (grave);

Gastrointestinais: peritonite, pneumatose cistoide intestinal, úlcera GI;

Hepáticas: abscesso hepático, colite necrotizante, hiperbilirrubinemia, lesão hepática;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica (motora e sensorial);

Oculares: conjuntivite hemorrágica, toxicidade corneana;

Respiratórias: edema pulmonar, síndrome da angústia respiratória súbita;

SNC: alterações da personalidade, coma, neurotoxicidade (relacionada à dose; pode ocorrer toxicidade cerebelar em pacientes que utilizam altas doses de citarabina [acima de 36 - 48 g/m<sup>2</sup>/ciclo]; a incidência pode ser de até 55% em pacientes com comprometimento renal), sonolência;

Miscelânea: sepse.

### Eventos adversos associados à administração intratecal da citarabina:

Gastrointestinais: disfagia, náusea, vômito;

Oculares: cegueira (com quimioterapia sistêmica e irradiação craniana concomitantes), diplopia;

Respiratórias: rouquidão, tosse;

SNC: febre, leucoencefalopatia necrotizante (com irradiação craniana, metotrexato intratecal e hidrocortisona intratecal concomitantes), neurotoxicidade, paralisia de nervos acessórios, paraplegia;

Miscelânea: afonia.

### Interações Medicamentosas:

A citarabina pode aumentar os níveis e efeitos de natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da citarabina podem ser aumentados por trastuzumabe. A citarabina pode reduzir os níveis e efeitos de flucitosina, glicosídeos cardíacos e vacinas (vírus inativados). Os níveis e efeitos da citarabina podem ser reduzidos por equinácia.

### Ajuste da dose em Insuficiência Renal e Hepática:

A uso aprovado pelo FDA não contém diretivas para esse tipo de ajuste da dose. As seguintes diretivas têm sido utilizadas por alguns médicos:

*Aronoff, 2007* (100 - 200 mg/m<sup>2</sup> de citarabina): crianças e adultos, nenhum ajuste é necessário.

*Kintzel, 1995* (altas doses de citarabina, de 1 - 3 g/m<sup>2</sup>):

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

Clcr de 31 - 45 mL/min: administrar metade da dose.

Clcr < 30 mL/min: considerar o uso de um medicamento alternativo.

*Smith, 1997* (altas doses de citarabina, ≥ 2 g/m<sup>2</sup>/dose):

Creatinina sérica de 1,5 - 1,9 mg/dL ou aumento (a partir do valor basal) de 0,5 - 1,2 mg/dL: reduzir a dose para 1 g/m<sup>2</sup>/dose.

Creatinina sérica ≥ 2 mg/dL ou aumento (a partir do valor basal) > 1,2 mg/dL: reduzir a dose para 0,1 g/m<sup>2</sup>/dia como infusão contínua.

Pode ser necessário o ajuste da dose porque a citarabina é parcialmente desintoxicada no fígado. A bula aprovada pela FDA não contém diretivas para ajuste de dose em insuficiência hepática. As seguintes diretivas têm sido utilizadas por alguns médicos:

*Floyd, 2006*: Transaminases (qualquer elevação): administrar metade da dose; as doses subsequentes podem ser aumentadas na ausência de toxicidades.

*Koren, 1992* (nível da dose não especificado): bilirrubina > 2 mg/dL: administrar metade da dose; as doses subsequentes podem ser aumentadas na ausência de toxicidades.

### Monitorização:

Provas de função hepática, hemograma completo com contagem diferencial e de plaquetas, creatinina sérica, BUN, ácido úrico sérico.

Informações adicionais

Doses IV ≥ 1,5 g/m<sup>2</sup> podem produzir conjuntivite, o que pode melhorar com o uso profilático de colírio de corticosteroide (dexametasona a 0,1%). O colírio de dexametasona deve ser administrado em 1 - 2 gotas a cada 6 horas durante e 2 - 7 dias após o uso de citarabina.

### Conduta Nutricional:

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

**Anorexia:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia.

Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

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

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

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

## CLADRIBINA

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

**Sinônimos:** 2-CdA, 2 - clorodeoxiadenosina.

**Apresentação Comercial:** Leustatin 10 mg/10 mL frasco-ampola injetável.

**Indicações:** tratamento da leucemia de células pilosas.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo (<10%).

**Pré-medicação:**

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

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

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

**Preparo/Administração:**

Diluição: em 500 mL de SF. Diluir para obter um volume total de 100 mL para infusão de 7 dias. Soluções para infusão de 7 dias devem ser preparadas com SF bacteriostático.

Estabilidade: após diluição é de 72 horas TA. Quando em recipientes de PVC, a solução é estável por 24 horas TA. Proteger da luz.

Tempo de infusão: contínua por 7 dias consecutivos ou infusão de 1 - 2 horas.

**Nota:** não é recomendado o uso de SG 5% como diluente porque ocorre o aumento da degradação da cladribina.

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

**Reações Adversas:**

## > 10%

Dermatológicas: *rash* cutâneo;

Gastrointestinais: náusea, redução do apetite, vômito;

Hematológicas: mielossupressão, comum, limitadora da dose (nadir: 5 - 10 dias, recuperação: 4 - 8 semanas), neutropenia, anemia, trombocitopenia;

Locais: reações no local da injeção;

Respiratórias: ruídos respiratórios anormais SNC: febre  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ , fadiga, cefaleia;

Miscelânea: infecção.

## 1 a 10%

Cardiovasculares: edema, taquicardia, trombose;

Dermatológicas: púrpura, petéquias, eritema, prurido;

Gastrointestinais: diarreia, constipação, dor abdominal;

Locais: flebite;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, mialgia, artralgia;

Respiratórias: tosse, sons torácicos anormais, dispneia, epistaxe;

SNC: calafrios, tontura, insônia, mal-estar, dor;

Miscelânea: diaforese.

## < 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Anemia aplástica, anemia hemolítica, aumento de bilirrubinas, aumento de transaminases, disfunção renal (com doses altas), hipereosinofilia, infecções oportunistas, infiltrações pulmonares intersticiais, necrólise epidérmica tóxica, pancitopenia, paraparesia, pneumonia, polineuropatia (com doses altas), quadriplegia (relatada com doses altas), síndrome da lise tumoral, síndrome de Stevens-Johnson, urticária.

### Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de cladribina com natalizumabe e vacinas (BCG e vírus vivos). A cladribina pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da cladribina podem ser aumentados por trastuzumabe. A cladribina pode reduzir os níveis e efeitos de vacina (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da cladribina podem ser reduzidos por equinácea. Evitar uso de etanol devido à irritação GI.

### Ajuste da Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

A bula aprovada pela FDA recomenda uso com cautela em pacientes com disfunção renal e hepática; no entanto, não há nenhum protocolo para ajuste de dosagem disponível devido à falta de dados.

Clinicamente, crianças com  $\text{Clcr } 10 - 50 \text{ mL/min}$  e  $\text{Clcr} < 10 \text{ mL/min}$  devem receber 50% e 30% da dose usual, respectivamente. No caso de hemodiálise, a criança deve receber 30% da dose. No caso de terapia contínua de substituição renal (CRRT), a dose deve ser administrada pela metade em crianças. Para adultos com  $\text{Clcr } 10 - 50 \text{ mL/min}$  e  $\text{Clcr} < 10 \text{ mL/min}$ , deve-se administrar 75% e 50% da dose usual, respectivamente. No caso de diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) em adultos, a dose deve ser administrada pela metade.

### Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial, função renal e hepática; monitorizar a ocorrência de febre. Recomenda-se a monitorização periódica de contagens de células sanguíneas periféricas, particularmente durante as primeiras 4 - 8 semanas após o tratamento para detectar o desenvolvimento de anemia, neutropenia e trombocitopenia e para detectar precocemente qualquer possível sequela (isto é, infecção ou sangramento).

### Conduta Nutricional:

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não

ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Inapetência:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Neutropenia:** redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

## CLORAMBUCILA (ORAL)

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, agente alquilante.

**Sinônimos:** Clorambucilum, Cloramínofeno, Clorbutinum.

**Apresentação Comercial:** Leukeran 2mg/comprimido.

**Indicações:** tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC), linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo a baixo.

**Pré-medicação:**

Se necessário:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

**Preparo/Administração:**

Pronto para uso. Geralmente administrado como dose única, de preferência com estômago vazio.

Preparações extemporâneas (suspensão): macerar 60 comprimidos em 30 mL de metilcelulose. Adicionar xarope para volume final 60 mL (2 mg/mL). Transferir para um recipiente âmbar. No rótulo, anotar “agitar bem”, “refrigerar” e “proteger contra a luz.”

Estabilidade: a suspensão é estável por 7 dias em 2° - 8° C. Os comprimidos devem ser armazenados em refrigerador 2° - 8° C.

**Reações Adversas:**

Frequência nem sempre definida.

Dermatológicas: edema angioneurótico, eritema multiforme (raro), hipersensibilidade cutânea, necrólise epidérmica tóxica (rara), rash cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson (rara), urticária.

Endócrinas e metabólicas: amenorreia, infertilidade, síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético.

Gastrointestinais: diarreia (infrequente), náusea (infrequente), ulceração oral

(infrequente), vômito (infrequente).

Geniturinárias: azoospermia, cistite estéril.

Hematológicas: neutropenia (relacionada à dose e à duração; início: 3 semanas; recuperação: 10 dias após a última dose), anemia, insuficiência da medula óssea (irreversível), leucemia (secundária), linfopenia, mielossupressão, pancitopenia, trombocitopenia.

Hepáticas: hepatotoxicidade, icterícia.

Neuromusculares e esqueléticas: espasmos musculares (raros), mioclonia (rara), neuropatia periférica, parestesia flácida (rara), tremores (raros).

Respiratórias: fibrose pulmonar, pneumonia intersticial.

SNC: alucinações (raras), agitação (rara), ataxia (rara), confusão mental (rara), crises convulsivas focais ou generalizadas (raras), febre causada pelo medicamento.

Miscelânea: processos malignos secundários, reações alérgicas.

### **Interações Medicamentosas:**

Evitar o uso concomitante de clorambucila com natalizumabe e vacinas (BCG e vírus vivos). A clorambucila pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da clorambucila podem ser aumentados por trastuzumabe. A clorambucila pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da clorambucila podem ser reduzidos por equinácia.

### **Ajuste da Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

A bula aprovada pela FDA não contém diretrizes de ajuste da dose. As seguintes diretrizes foram utilizadas por alguns médicos (Aronoff, 2007):

Adultos: Clcr 10 - 50 mL/min: administrar 75% da dose.

Clcr < 10 mL/min: administrar 50% da dose.

Diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC): administrar 50% da dose.

A clorambucila é metabolizada no fígado em metabólitos ativos e inativos. O ajuste da dose pode ser necessário em pacientes com comprometimento hepático.

### **Ajuste da Dose na Toxicidade:**

No caso de reações cutâneas, recomenda-se a suspensão do tratamento. Para toxicidade hematológica (neutropenia persistente, trombocitopenia e/ou linfocitose), não exceder a dose de 0,1 mg/kg/dia. Para o caso de quimioterapia ou radioterapia concomitante ou aplicadas dentro de 4 semanas, o tratamento deve ser iniciado com cautela, redução de dose e monitoramento ativo (a dose usual pode ser utilizada caso a radioterapia for de pequenas doses de radiação paliativa sobre pontos isolados distantes da medula óssea).

### **Monitorização:**

Provas de função hepática, hemograma completo com contagem diferencial e plaquetária (semanalmente, com contagem leucocitária monitorizada a cada 2 semanas, durante as primeiras 3 - 6 semanas de tratamento), nível sérico de ácido úrico.

### **Conduta Nutricional:**

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de

líquidos para evitar a desidratação.

## CRIZOTINIBE

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, inibidor linfoma anaplásico kinase, inibidor da tirosina kinase.

**Apresentação Comercial:** Xalkori 200 mg e 250 mg/cápsula.

**Indicações:** tratamento de câncer de pulmão pequenas células.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** moderado a alto.

### Pré-medicação:

Granisetrona 2 mg,VO, diariamente ou 1 mg,VO, 2 vezes ao dia, ou ondansetrona 16 - 24 mg,VO, dia. Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg,VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg,VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

### Preparo/Administração:

Deglutir as cápsulas inteiras (não macerar, dissolver ou abrir as cápsulas). Pode ser administrado com ou sem alimento. Se esquecer de tomar uma dose, tomar assim que lembrar a menos que seja < que 6 horas antes do horário da próxima dose (pular a dose se estiver < 6 horas antes da próxima dose). Não administrar duas doses no mesmo horário para compensar a dose perdida.

Estabilidade: armazenar em 20 a 25°C.

### Reações Adversas:

#### > 10%

Cardiovasculares: edema;

Sistema Nervoso Central: fadiga, tontura;

Gastrointestinais: náusea, diarreia, vômito, constipação, diminuição do apetite, alteração de paladar, desordem esofágica (dispepsia, disfagia, queimação epigástrica/desconforto/dor, obstrução esofágica/dor/espasmos/ úlcera, esofagites, refluxo gastroesofágica, odinofagia, refluxo esofágico);

Hematológicas: linfopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia;

Hepático: aumento da ALT;

Ocular: desordem da visão (visão turva, diplopia, fotofobia, fotopsia, acuidade da visual diminuída, brilho visual, defeito no campo visual, deficiência visual).

#### 1 a 10%

Cardiovasculares: bradicardia;

Sistema Nervoso Central: dor de cabeça, insônia;

Dermatológicas: rash;

Gastrointestinais: dor abdominal, estomatite;

Hematológicas: neutropenia;

Hepática: aumento da AST;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia;

Renal: cistos renais;

Respiratórias: tosse, dispneia, pneumonite, infecção do trato respiratório superior.

**< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)**

Dor nas costas, febre QTc prolongada, trombocitopenia.

#### **Interações Medicamentosas:**

Evitar consumo de toranja (*grapefruit*), tanto na forma de fruta quanto de suco. Crizotinibe é um inibidor moderado da CYP 3A4, devendo-se considerar redução de dose para medicamentos que são substrato da enzima. Em razão da inibição, evitar a coadministração com medicamentos de índice terapêutico estreito, como a alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, pimozida, quinidina, sirolimo e tacrolimo.

A coadministração com indutores fortes da CYP3A diminui a concentração plasmática do crizotinibe, como a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina e erva-de-são-jão.

A coadministração com inibidores fortes da CYP3A aumenta a concentração plasmática do crizotinibe, como o atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina e voriconazol. Evitar consumo de toranja e suco de toranja também devido ao aumento dos níveis plasmáticos do crizotinibe.

#### **Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:**

Não há ajuste de dose para o caso de insuficiência renal leve (ClCr 30 - 60 mL/minuto) a moderada (ClCr 60 - 90 mL/minuto).

O uso durante a insuficiência severa (ClCr <30 mL/minuto) deve ser cauteloso, uma vez que não há dados suficientes para determinar se há necessidade de ajuste na dose. Pacientes com doença renal em estágio final não foram estudados e, em razão disso, deve-se utilizar com cautela.

#### **Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:**

Dados sobre o uso de crizotinibe em pacientes com insuficiência hepática são insuficientes para determinar se há necessidade de ajuste na dose. Considerar uso com cuidado.

#### **Ajuste da Dose na Toxicidade:**

**Nota:** se a redução da dose for necessária, reduzir a dose para 200 mg via oral duas vezes por dia; se necessário, reduzir para 250 mg uma vez ao dia.

Toxicidade Hematológica (exceto linfopenia, a menos que a linfopenia esteja associado com eventos clínicos como uma infecção oportunista):

grau 3 (leucócitos 1000 - 2000/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 500 - 1000/mm<sup>3</sup>, plaquetas 25.000 - 50.000/mm<sup>3</sup> e hemoglobina 6,5 - 8 g/dL): suspender o tratamento até que recupere ao grau < ou igual a 2, em seguida retomar com a mesma dose e horário.

grau 4 (leucócitos < 1000/mm<sup>3</sup>, neutrófilos < 500/mm<sup>3</sup>, plaquetas < 25.000/mm<sup>3</sup> e hemoglobina 6,5 g/dL): aguardar o tratamento até que recuperação para grau < ou igual a 2, em seguida retomar com 200 mg 2 vezes ao dia.

grau 4 recorrente com 200 mg 2 vezes ao dia: aguardar o tratamento até que recupere ao grau < ou igual a 2, em seguida retomar com 250 mg uma vez ao dia.

Gravidade 4 recorrente com 250 mg uma vez ao dia: descontinuar permanentemente.

Toxicidade Não-Hematológica:

ALT ou AST elevado grau 3 ou 4 (ALT ou AST >5 vezes o limite normal) com elevação da bilirrubina total grau < ou igual a 1 (bilirrubina total < ou igual 1,5 vez o limite normal): aguardar o tratamento até que recupere ao grau < ou igual a 1 (< 2,5 vezes o limite normal) ou basal, então retomar a 200 mg 2 vezes ao dia. ALT ou AST elevado grau 3 ou 4 recorrente com elevação da bilirrubina

total grau < ou igual a 1: aguardar o tratamento até que recupere ao grau < ou igual a 1, então retomar a 250 mg uma vez ao dia.

ALT ou AST elevado grau 2, 3 ou 4 (ALT ou AST > 2,5 vezes o limite normal) concomitante com elevação da bilirrubina total grau 2, 3 ou 4 (> 1,5 vezes o limite normal) com ausência de colestase ou hemólise: descontinuar permanentemente.

Pneumonite (qualquer grau; não atribuível para progressão da doença, infecção, outras doenças pulmonares ou radioterapia): descontinuar permanentemente.

QTc Prolongada grau 3 (QTc > 500 msec sem sinais e sintomas de risco de vida): aguardar o tratamento até que recupere para grau < ou igual a 1 (QTc < ou igual a 470 msec), então retomar para 200 mg 2 vezes ao dia.

QTc Prolongada grau 3 recorrente com 200 mg 2 vezes ao dia: aguardar o tratamento até que recupere para grau < ou igual a 1, então retomar para 250 mg uma vez ao dia.

QTc Prolongada grau 3 recorrente com 250 mg uma vez ao dia: descontinuar permanentemente.

QTc Prolongada grau 4 (QTc > 500 msec sem sinais e sintomas de risco de vida ou torsades de pointes): descontinuar permanentemente.

### **Monitorização:**

Hemograma com contagem diferencial mensal e quando clinicamente apropriado (monitorizar com mais frequência se forem observadas anormalidades grau 3 ou 4 ou com febre ou infecção), teste de função pulmonar mensal e quando clinicamente apropriado (monitorizar com mais frequência se forem observadas anormalidades grau 2, 3 ou 4). Considerar monitorização de ECG e eletrólitos em pacientes com insuficiência cardíaca, bradiarritmias, anormalidades eletrolíticas, ou quem está tomando a medicação que é conhecida por prolongar o intervalo de QT. Considerar monitorização de ECG e eletrólitos em pacientes passíveis de prolongamento do intervalo de QT, como insuficiência cardíaca, bradiarritmias, anormalidades eletrolíticas ou medicamentos relacionados. Considerar avaliação oftalmológica, especialmente se ocorrer ftopsia ou flutuações vítreas.

### **Conduta Nutricional:**

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Constipação/obstipação:** consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente nos intervalos das refeições para auxiliar no funcionamento intestinal.

**Anorexia ou perda de peso:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Odinofagia ou Esofagite:** evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos

macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Neutropenia:** redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

## DACARBAZINA

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, agente alquilante.

**Sinônimos:** dimetil triazeno imidazol carboxamida, DTIC, imidazol, carboxamida, imidazol carboxamida dimetiltriazeno.

**Apresentação Comercial:** Detimedac 100 mg e 200 mg/frasco-ampola injetável.

**Indicações:** tratamento do melanoma maligno, Doença de Hodgkin, sarcomas de tecido mole, fibrossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma de células de ilhota pancreática, carcinoma medular de tireoide e neuroblastoma.

**Fator de Risco na Gravidez:** C.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** Alto (> 90%).

**Pré-medicação:**

Ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, no D1 ou palonosetrona 0,25 mg, IV, no D1 ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV, D1.

Dexametasona 12 mg, IV ou VO, no D1 e dexametasona 8 mg, VO, no D2 a D4.

Aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e aprepitanto 80 mg, VO, no D2 e D3.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

**Preparo/Administração:**

Reconstituição: frascos de 100 mg e 200 mg com 9,9 mL e 19,7 mL de água estéril para injeção, respectivamente (10 mg/mL).

Diluição: IV padrão - diluir em 250 - 1.000 mL de SG 5% ou SF.

Estabilidade: após reconstituição - 24 horas TA ou 96 horas 2 - 8°C. Após diluição é de 24 horas TA. O medicamento decomposto torna-se rosa.

Tempo de infusão: ao longo de 30 - 60 minutos. A infusão rápida pode causar irritação venosa grave.

**Potencial vesicante/irritante:** pode ser irritante.

**Reações Adversas:**

> 10%

Gastrointestinais: náusea e vômito, podendo ser graves e limitadores da dose; a náusea e o vômito diminuem nos dias subsequentes quando a dacarbazina é administrada por 5 dias; diarreia.

Hematológicas: leucopenia, mielossupressão, trombocitopenia - limitadora da dose.

Locais: dor no local da infusão, podendo ser minimizada pela administração por um cateter central ou por uma infusão curta (p. ex., 1 - 2 horas, em oposição

à injeção do bôlus).

### 1 a 10%

Dermatológicas: alopecia, fotossensibilidade, *rash* cutâneo;

Gastrointestinais: anorexia, sabor metálico;

Miscelânea: síndrome similar à gripe (febre, mialgia, mal-estar).

### < 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

aumento de enzimas hepáticas (passageiro), cefaleia, diarreia (após injeção de dose alta sob a forma de bôlus), eosinofilia, necrose hepática, oclusão venosa hepática, parestesia, reações anafiláticas.

### Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de dacarbazina com natalizumabe e vacinas (BCG e vírus vivos). A dacarbazina pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da dacarbazina podem ser aumentados por inibidores da CYP1A2 (fortes e moderados), inibidores da CYP2E1 (fortes e moderados), inibidores da MAO e trastuzumabe. A dacarbazina pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da dacarbazina podem ser reduzidos por equinácia, indutores da CYP1A2 (fortes) e sorafenibe. Evitar o uso de etanol devido à irritação GI. Evitar uso de angélica chinesa e erva-de-são-joão (também podem causar fotossensibilização).

### Ajuste da Dose em Insuficiência Renal e Hepática:

A bula aprovada pela FDA não apresenta diretivas sobre o ajuste da dose.

As seguintes diretivas foram utilizadas por alguns médicos (Kintzel, 1995):

Clcr 46 - 60 mL/min: administrar 80% da dose.

Clcr 31 - 45 mL/min: administrar 75% da dose.

Clcr < 30 mL/min: administrar 70% da dose.

Pode causar hepatotoxicidade; monitorizar atentamente sinais de toxicidade.

### Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial, função hepática

### Conduta Nutricional:

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

## DACLIZUMABE

**Categoria Terapêutica:** agente imunossupressor.

**Apresentação Comercial:** Zenapax 25 mg/5 mL frasco injetável.

**Indicações:** parte de regime de imunossupressão (incluindo ciclosporina e corticosteroides) como profilaxia da rejeição aguda de órgão em pacientes submetidos a transplante renal.

**Fator de Risco na Gravidez:** C.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/Pré-medicação:** não consta.

**Preparo/Administração:**

Diluição: diluir em 50 mL de SF estéril. Não agitar. Inverter o frasco com cuidado para evitar formação de espuma.

Estabilidade: conservar os frascos entre 2 - 8°C. Não congelar. Proteger da luz. Após diluição é estável por 4 horas TA ou 24 horas 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: administrar IV central ou periférica durante 15 minutos.

**Potencial vesicante/irritante:** não é vesicante.

**Reações Adversas:**

Muitas das reações adversas a seguir são relacionadas mais ao tipo de população estudada, procedimento de transplante ou medicamentos concomitantes do que à própria terapia com daclizumabe. Diarreia, febre, dor pós-operatória, prurido, infecção do trato urinário/respiratório e vômito são mais comuns em crianças do que adultos.

**≥ 5%**

Cardiovasculares: dor torácica, edema, hiper/hipotensão, taquicardia, trombose;

SNC: tontura, fadiga, febre, cefaleia, insônia, dor, dor pós-traumática, tremor;

Dermatológicas: acne, celulite, cicatrização prejudicada;

Gastrointestinais: distensão abdominal, dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, dor epigástrica, náusea, pirose, vômito;

Geniturinárias: disúria;

Hematológicas: sangramento;

Neuromusculares e esqueléticas: dor dorsal, dor musculoesquelética;

Renais: oligúria, necrose tubular renal;

Respiratórias: tosse, dispneia, edema pulmonar;

Miscelânea: linfocele, infecção de feridas.

**≥ 2% a < 5%**

SNC: ansiedade, depressão, tremeadeira;

Dermatológicas: hirsutismo, prurido, rash;

Endócrinas e metabólicas: desidratação, diabetes mellitus, sobrecarga de fluidos;

Gastrointestinais: flatulência, gastrite, hemorróida;

Geniturinárias: retenção urinária, sangramento do trato urinário;

Locais: reação no local de aplicação;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, câimbras nas pernas, mialgia, fraqueza;

Oculares: visão turva;

Renais: hidronefrose, dano renal, insuficiência renal;

Respiratórias: atelectasia, congestão, hipóxia, faringite, efusão pleural, estertores, rinite;

Miscelânea: sudorese noturna, sensação espinhosa, diaforese.

**< 1% eventos adversos relatados pós-comercialização**

Reações severas de hipersensibilidade (raras) caracterizadas por anafilaxia, broncoespasmo, parada cardíaca, síndrome de liberação de citocinas, hipotensão, edema laríngea, edema pulmonar, prurido, urticária.

**Interações Medicamentosas:**

Evitar uso concomitante com natalizumabe e vacinas de micro-organismos vivos. A daclizumabe pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas de micro-organismos vivos. Trastuzumabe pode aumentar os níveis e efeitos do daclizumabe. Daclizumabe pode diminuir os níveis e efeitos de vacinas de micro-organismos inativados e vivos. Equinácea pode diminuir os níveis e efeitos do daclizumabe.

**Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:**

Não é necessário ajuste de dose.

### **Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:**

Não há dados disponíveis para pacientes com comprometimento severo.

### **Monitorização:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

### **Conduta Nutricional:**

**Constipação/obstipação:** consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

## DACTINOMICINA

**Categoria Terapêutica:** agente antineoplásico, antibiótico.

**Sinônimos:** ACT, Act-D, Actinomicina, Actinomicina CI, Actinomicina D, DACT.

**Apresentação Comercial:** Cosmegen 0,5 mg/frasco-ampola injetável.

**Indicações:** tratamento de tumores de testículo; melanoma; coriocarcinoma; tumor de Wilms; neuroblastoma; retinoblastoma; rabdomyossarcoma; sarcomas uterinos; sarcoma de Ewing; sarcoma de Kaposi; sarcoma botrioides e sarcoma de tecido mole.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** moderado (30 - 90%).

### **Pré-medicação:**

No D1: ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV e dexametasona 12 mg, IV. No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

**Potencial vesicante/irritante:** vesicante.

### **Preparo/Administração:**

Reconstituição: 1,1 mL de água estéril para injeção sem conservante (500 mcg/mL).

Diluição: em 50 mL de SG 5% ou SF.

Estabilidade: após diluição é de 24 horas TA.

Tempo de Infusão: sob a forma de bôlus IV lento ou infundir ao longo de 10 - 15 minutos. Evitar o extravasamento.

**Nota:** não administrar pelas vias IM ou subcutânea. Não utilizar diluente com conservante porque pode ocorrer precipitação. Não devem ser utilizados filtros

de membranas de éster celulose durante a preparação e administração.

### **Reações Adversas:**

#### **Frequência não definida.**

Dermatológicas: acne, alopecia (reversível), aumento da pigmentação, descamação ou eritema da pele previamente irradiada, erupções cutâneas, queilite.

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia, retardo do crescimento.

Gastrointestinais: anorexia, diarreia, disfagia, dor abdominal, esofagite, estomatite, faringite, mucosite, náusea, proctite, ulceração GI, vômito.

Hematológicas: agranulocitose, anemia, anemia aplástica, leucopenia, mielosupressão (início: 7 dias, nadir: 14 - 21 dias, recuperação: 21 - 28 dias), pancitopenia, reticulocitopenia, trombocitopenia.

Hepáticas: alteração de provas da função hepática, ascite, doença veno-oclusiva, hepatite, hepatomegalia, hepatotoxicidade, insuficiência hepática.

Locais: dor, edema, epidermólise, eritema, necrose tissular e ulceração (após extravasamento).

Neuromusculares e esqueléticas: mialgia.

Renais: anormalidade da função renal.

Respiratórias: pneumonite.

SNC: fadiga, febre, letargia, mal-estar.

Miscelânea: infecção, reação anafilactoide.

### **Interações Medicamentosas:**

Evitar o uso concomitante de dactinomicina com natalizumabe e vacinas (BCG e vírus vivos). A dactinomicina pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos da dactinomicina podem ser aumentados por trastuzumabe. A dactinomicina pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da dactinomicina podem ser reduzidos por equinácea.

### **Ajuste da Dose na Insuficiência Renal e Hepática:**

Não há necessidade de ajuste.

### **Monitorização:**

Hemograma completo com contagem diferencial e contagem plaquetária, provas da função hepática e provas da função renal.

### **Conduta Nutricional:**

**Anorexia:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Mucosite ou Odinofagia:** evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/

ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Neutropenia:** redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

**Anemia:** aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

## DASATINIBE

**Categoria Terapêutica:** agente antineoplásico, inibidor da tirosinaquinase.

**Apresentação Comercial:** Sprycel 20 mg e 50 mg/comprimido.

**Indicações:** tratamento de leucemia mielógena crônica (LMC) em fase crônica, acelerada ou blástica (mieloide ou linfoide), resistente ou intolerante à terapia prévia (inclusive ao imatinibe); tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) positiva para o cromossomo Filadélfia (Ph+), resistente ou intolerante à terapia prévia.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo a baixo.

**Pré-medicação:**

Se necessário:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n. Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

**Preparo/Administração:**

Administrar 1 vez (manhã ou início da noite) ou 2 vezes/dia (manhã e início da noite). Pode ser tomado sem levar a alimentação em consideração. Não fragmentar, triturar ou mastigar os comprimidos.

Estabilidade: armazenar em TA.

**Reações Adversas:**

≥ 10%

Cardiovasculares: retenção hídrica, edema superficial;

Dermatológicas: rash cutâneo (inclui eritema, eritema multiforme, esfoliação cutânea, irritação cutânea, miliária, rash cutâneo eritematoso, rash cutâneo eritematoso lúpico sistêmico, rash cutâneo esfoliativo, rash cutâneo folicular, rash cutâneo maculopapular, rash cutâneo papular, rash cutâneo por calor, rash cutâneo pruriginoso, rash cutâneo pustular, rash cutâneo vesicular), urticária vesiculosa;

Endócrinas e metabólicas: hipofosfatemia, hipocalcemia;

Gastrointestinais: diarreia, náusea, vômito;  
Hematológicas: neutropenia, trombocitopenia, anemia, hemorragia;  
Neuromusculares e esqueléticas: dor musculoesquelética;  
Respiratórias: derrame pleural;  
SNC: cefaleia, fadiga, febre.

#### **1 a < 10%**

Cardiovasculares: anasarca, derrame pericárdico, ICC e disfunção cardíaca, incluindo disfunção diastólica, disfunção do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca, insuficiência ventricular, miocardiopatia, redução da fração de ejeção, arritmia, dor torácica, hipertensão arterial, palpitação, rubor;

Dermatológicas: acne, alopecia, dermatite, eczema, hiperidrose, prurido, ressecamento da pele, urticária;

Gastrointestinais: dor abdominal, sangramento GI, colite, constipação, disgeusia, dispepsia, distensão abdominal, distúrbios dos tecidos moles orais, enterocolite, gastrite, mucosite e estomatite, perda ou ganho de peso;

Hematológicas: contusão, febre neutropênica, pancitopenia;

Hepáticas: aumento de ALT, aumento de bilirrubina, aumento de AST;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, fraqueza, fraqueza muscular, mialgia, miosite, neuropatia, neuropatia periférica;

Oculares: distúrbio visual, xerofthalmia;

Renais: aumento de creatinina sérica.;

Respiratórias: edema pulmonar, hipertensão pulmonar, infecção e inflamação das vias aéreas superiores, infiltração pulmonar, pneumonia, pneumonite, tosse;

SNC: sangramento do SNC, calafrios, depressão, dor, insônia, sonolência, tontura;

Miscelânea: infecção (bacteriana, fúngica, viral), infecção por herpes vírus.

#### **< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)**

Agregação plaquetária anormal, amnésia, angina, aplasia pura de hemácias, arritmia ventricular, ascite, asma, ataque isquêmico passageiro, aumento da creatina fosfocinase, aumento de troponina, AVC, broncoespasmo, cardiomegalia, coagulopatia, colecistite, colestase, colite neutropênica, condições bolhosas, confusão mental, conjuntivite, crises convulsivas, dermatose neutrofilica febril aguda, disfagia, edema periorbitário, eritema nodoso, esofagite, fissura anal, fotossensibilidade, ginecomastia, hepatite, hipersensibilidade, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipotensão arterial, íleo paralítico, infarto do miocárdio, insuficiência renal, irregularidades menstruais, labilidade emocional, livedo reticular, miocardite, pancreatite, paniculite, pericardite, poliúria, prolongamento do intervalo QTc, rabdomiólise, redução da libido, rigidez musculoesquelética, sepse, síncope, síndrome coronariana aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, síndrome da lise tumoral, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível, síndrome mão-pé, taquicardia ventricular, tendonite, tremor, tromboflebite, úlcera cutânea, úlcera do trato GI superior, vertigem, zumbido.

#### **Interações Medicamentosas:**

O dasatinibe pode aumentar os níveis e efeitos de anticoagulantes, agentes antiplaquetários, agentes indutores de prolongamento do intervalo QTc, tetrabenazina, tiordazina e ziprasidona. Os níveis e efeitos do dasatinibe podem ser aumentados por alufosina, ciprofloxacino, inibidores da CYP3A4 (fortes e moderados), gadobutrol e nilotinibe. Os níveis e efeitos do dasatinibe podem ser reduzidos por antiácidos, indutores da CYP3A4 (fortes), antagonistas dos receptores H2 e inibidores da bomba de prótons. Evitar o uso de erva-de-são-joão devido ao aumento do metabolismo e redução da concentração plasmática

de dasatinibe.

### **Ajuste da dose para a administração concomitante de inibidores e indutores da CYP3A4:**

As reduções da dose provavelmente são necessárias mediante a administração concomitante do dasatinibe com um inibidor forte da CYP3A4 (em primeiro lugar, no entanto, deve-se investigar uma medicação alternativa de inibidores da enzima CYP3A4). Caso a administração concomitante do dasatinibe com um inibidor enzimático potente seja obrigatória, considerar a redução da dose do dasatinibe para 20 mg 1 vez/dia, com monitorização meticulosa (a bula do Canadá recomenda uma redução da dose para 20 - 40 mg 1 vez/dia). Se a dose reduzida não for tolerada, é imprescindível a interrupção do inibidor forte da CYP3A4 ou a manutenção temporária da terapia com o dasatinibe até que o uso concomitante do inibidor seja interrompido. Quando um inibidor forte da CYP3A4 for interrompido, esperar um período de eliminação (~1 semana) antes de ajustar a dose do dasatinibe para cima.

Do mesmo modo, a administração concomitante com indutores da CYP3A4 pode exigir aumento nas doses do dasatinibe, com monitorização meticulosa (no entanto, é recomendável o uso de alternativas ao agente indutor enzimático em primeiro lugar).

### **Ajuste da Dose na Toxicidade:**

Toxicidade hematológica:

LMC de fase crônica (dose inicial diária de 100 mg): para contagem absoluta de neutrófilos abaixo de  $0,5 \times 10^9/L$  ou contagem de plaquetas abaixo de  $50 \times 10^9/L$ , suspender o tratamento até que a contagem absoluta de neutrófilos esteja  $\geq 1 \times 10^9/L$  e a de plaquetas,  $\geq 50 \times 10^9/L$ ; em seguida, retomar o tratamento na dose inicial original se ocorrer a recuperação em 7 dias ou menos. Se a contagem de plaquetas estiver abaixo de  $25 \times 10^9/L$  ou na recorrência de contagem absoluta de neutrófilos abaixo de  $0,5 \times 10^9/L$  por mais de 7 dias, suspender o tratamento até que a contagem absoluta de neutrófilos seja  $\geq 1 \times 10^9/L$  e a de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$ ; subsequentemente, retomar o tratamento com 80 mg 1 vez/dia (2º episódio) ou interromper (3º episódio).

Bula do Canadá (dose inicial diária de 70 mg 2 vezes/dia): retomar o tratamento com 50 mg 2 vezes/dia (2º episódio) ou 40 mg 2 vezes/dia (se a dose foi previamente reduzida para 50 mg 2 vezes/dia)

LLA Ph+ e LMC de fase acelerada ou blástica (dose inicial diária de 70 mg 2 vezes/dia): para contagem absoluta de neutrófilos abaixo de  $0,5 \times 10^9/L$  ou a de plaquetas abaixo de  $10 \times 10^9/L$ , se a citopenia não estiver relacionada à leucemia, suspender o tratamento até que a contagem absoluta de neutrófilos esteja  $\geq 1 \times 10^9/L$  e a de plaquetas,  $\geq 20 \times 10^9/L$ ; em seguida, retomar o tratamento com a dose inicial original. Em caso de recidiva da citopenia, suspender o tratamento até que a contagem absoluta de neutrófilos  $\geq 1 \times 10^9/L$  e a de plaquetas,  $\geq 20 \times 10^9/L$ ; subsequentemente, retomar o tratamento com 50 mg (2º episódio) ou 40 mg (3º episódio), ambas 2 vezes/dia. Em casos de citopenias relacionadas à leucemia (confirmar com aspirado ou biópsia da medula óssea), considerar o aumento gradativo da dose para 100 mg 2 vezes/dia, com monitorização meticulosa.

Toxicidade não hematológica:

Suspender o tratamento até a melhora ou a resolução da toxicidade; se apropriado, retomar o tratamento com uma dose reduzida, com base na gravidade do evento.

### **Monitorização:**

Hemograma completo com contagem diferencial (semanalmente por 2 meses,

depois a cada 30 dias); biópsia da medula óssea; provas da função hepática; mensuração de eletrólitos (incluindo cálcio, fósforo e magnésio); monitorização quanto à presença de retenção hídrica; monitorização eletrocardiográfica se o paciente estiver sob risco de prolongamento do intervalo QTc; o raio-x torácico é recomendado para sintomas sugestivos de derrame pleural (p. ex., tosse, dispneia).

#### **Conduta Nutricional:**

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Neutropenia:** redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

**Anemia:** aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

## DAUNORRUBICINA

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, antraciclina.

**Sinônimos:** cloridrato de daunorrubicina, daunomicina.

**Apresentação Comercial:** Daunoblastina 20mg/frasco-ampola injetável.

**Indicações:** Leucemia aguda (linfocítica, mielocítica e eritrocitária). Carcinomas: tumores sólidos de crianças, tais como neuroblastoma, linfomas, linfoma-não-Hodgkin.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

Dose cumulativa não deve exceder 550 mg/m<sup>2</sup> em adultos sem fatores de risco para cardiotoxicidade e não exceder 400 mg/m<sup>2</sup> em adultos recebendo irradiação torácica.

**Potencial Emetogênico:** moderado (30 - 90%).

**Pré-medicação:**

No D1: ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV e dexametasona 12 mg, IV. No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg,VO, no D1 e 80 mg,VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg,VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina,VO.

### **Preparo/Administração**

Reconstituição: reconstituir o frasco com o diluente próprio ou com 10 mL de SF (2 mg/mL).

Estabilidade: o produto deve ser usado dentro de 24 horas após a primeira perfuração do batoque de borracha. Após reconstituição é estável por 24 horas TA ou 48 horas 4 - 10°C.

Tempo de Infusão: administrar rapidamente pelo tubo de borracha do equipo de infusão IV de SF ou SG 5% para evitar extravasamento. A duração da infusão pode variar de 2 - 3 minutos até 30 - 45 minutos.

**Potencial vesicante/irritante:** pode ser vesicante. Nunca administrar IM ou subcutâneo.

**Nota:** para evitar extravasamento, lavar com 5 - 10 mL SF antes e depois da administração da droga.

### **Reações Adversas:**

#### **>10%:**

Cardíaca: cardiomiopatia (clínicamente manifestada por dispneia, cianose, edema gravitacional - periférico e cardíaco -, hepatomegalia, ascite, efusão pleural e insuficiência cardíaca congestiva, fibrose endomiocárdica, isquemia miocárdica (angina) e infarto do miocárdio, pericardite/miocardite, taquiarritmias supraventricular, tais como taquicardia sinusal, contrações ventriculares prematuras, bloqueio cardíaco;

Dermatológicas: alopecia reversível;

Gastrointestinal: náuseas ou vômitos, estomatite;

Genitourinário: alteração da cor da urina (vermelha);

Hematológica: mielossupressão, leucopenia, trombocitopenia e anemia.

#### **1 a 10%**

Dermatológica: dermatite de contato, eritema, hipersensibilidade à pele irradiada, prurido, rash, hiperpigmentação da pele e unhas, urticária;

Endócrina e metabólica: hiperuricemia;

Gastrointestinal: dor abdominal, úlcera gastrointestinal, diarreia.

#### **<1%**

Reação anafilactoide, aumento de bilirrubina, hepatite, infertilidade; local (celulite, dor, tromboflebite no local da injeção); miocardite, pericardite, leucemia secundária, rash cutâneo, esterilidade, hipersensibilidade sistêmica (incluindo urticária, prurido, angioedema, disfagia, dispneia); aumento das transaminases.

### **Interações Medicamentosas:**

Bevacizumabe pode aumentar o efeito cardiotoxico dos agentes antineoplásicos (antraciclina), monitorar terapia.

Derivados de taxanos podem aumentar a concentração sérica das antraciclinas.

Derivados dos taxanos podem aumentar a formação de metabólitos tóxicos das antraciclinas no tecido cardíaco; considerar modificação da terapia.

Trastuzumabe pode aumentar o efeito cardiotoxico das antraciclinas e, por isso, deve-se considerar modificação da terapia.

### **Monitorização:**

Evitar uso de etanol devido à irritação gástrica.

Ajuste de dose em insuficiência renal.

Se creatinina sérica estiver maior que 3 mg/dL, a dose de daunorrubicina deve ser reduzida pela metade. Clínicamente, são adotados alguns protocolos onde crianças com CLcr < 30 mL/minuto ou em hemodiálise/diálise peritoneal

devem ter a metade da dose administrada. Em adultos, o ajuste de dose não é necessário (Aronoff, 2007).

### **Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:**

São recomendadas reduções de dose em pacientes com os seguintes valores bioquímicos:

Bilirrubina sérica 1,2 a 3 mg/dL: administrar 50% da dose.

Bilirrubina sérica >3 mg/dL: administrar 75% da dose.

Os seguintes guidelines podem ser usados (Floyd, 2006):

Bilirrubina sérica 1,2 a 3 mg/dL: administrar 75% da dose.

Bilirrubina sérica 3 a 5 mg/dL: administrar 50% da dose.

Bilirrubina sérica >5 mg/dL: não deve ser administrada.

### **Conduta Nutricional:**

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Estomatite:** evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Anemia:** aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

## **DAUNORRUBICINA LIPOSSOMAL**

**Categoria Terapêutica:** agente antineoplásico, antraciclina.

**Apresentação Comercial:** Daunoxome 50 mg/25 mL frasco-ampola injetável.

**Indicações:** terapia citotóxica de primeira linha para o sarcoma de Kaposi avançado associado ao HIV.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** moderado (30 - 90%).

### **Pré-medicação:**

No D1: ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV e dexametasona 12 mg, IV. No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

### **Preparo/Administração:**

Diluição: 1:1 com SG 5% antes da administração.

Estabilidade: após a diluição é de 6 horas 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: ao longo de 1 hora. Não misturar com outros medicamentos.

Evitar extravasamento.

Proteger da luz e não congelar. Não utilizar um filtro *in-line* para infusão IV.

Incompatível com bicarbonato de sódio e SF.

**Potencial vesicante/irritante:** pode ser irritante.

### **Reações Adversas:**

#### **> 10%**

Dermatológicas: alopecia (reversível);

Gastrointestinais: náusea ou vômito leve ocorre em 50% dos pacientes nas primeiras 24 horas; pode ocorrer esofagite ou estomatite 3 - 7 dias após a administração, mas não tão grave quanto a causada pela doxorubicina;

Evolução da náusea/vômito: início: 1 - 3 horas; duração: 4 - 24 horas;

Genitourinárias: alteração da cor da urina (vermelha);

Miscelânea: reações alérgicas.

#### **1 a 10%**

Cardiovasculares: ICC dose máxima durante a vida; consultar advertências;

Dermatológicas: escurecimento ou hiperemia da pele;

Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia;

Gastrointestinais: ulceração gastrointestinal, diarreia;

Hematológicas: mielossupressoras: toxicidade limitadora da dose; ocorre em todos os pacientes; a leucopenia é mais importante que a trombocitopenia;

Leucócitos: grave;

Plaquetas: grave;

Locais: inflamação no local da injeção.

#### **< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)**

Aumento dos níveis séricos de bilirrubina, fosfatase alcalina e AST; miocardite; pericardite.

### **Interações Medicamentosas:**

Evitar o uso concomitante de daunorrubicina lipossomal com natalizumabe e vacinas (BCG e vírus vivos). A daunorrubicina lipossomal pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe e vacinas de vírus vivos. Os níveis e efeitos da daunorrubicina lipossomal podem ser aumentados por bevacizumabe, derivados do T eixo, inibidores da glicoproteína P e trastuzumabe. A daunorrubicina lipossomal pode reduzir os níveis e efeitos de glicosídeos cardíacos e vacinas (BCG, vírus inativados e vírus vivos). Os níveis e efeitos da daunorrubicina lipossomal podem ser reduzidos por equinácia, glicosídeos cardíacos e indutores da glicoproteína P.

### **Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:**

Administrar 50% da dose usual caso creatinina sérica > 3 mg/dL.

### **Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:**

Administrar 75% da dose usual quando bilirrubinas 1,2 - 3 mg/dL. Administrar 50% da dose usual quando bilirrubinas > 3 mg/dL.

### **Monitorização:**

Observar o paciente atentamente e monitorizar exames laboratoriais durante um longo período. Avaliar as funções cardíaca, renal e hepática. Repetir o hemograma antes de cada dose e suspender o medicamento se a contagem absoluta de granulócitos for < 750 células/mm<sup>3</sup>. Monitorizar o nível sérico de ácido úrico.

### Conduta Nutricional:

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Estomatite:** evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

## DECITABINA

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, antimetabólito e imunomodulador.

**Sinônimos:** 5-Aza-2'-Deoxycytidine, 5-AzaC.

**Apresentação Comercial:** Dacogen 50 mg/frasco-ampola injetável.

**Indicações:** tratamento das síndromes mielodisplásicas.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo (<10%).

**Pré-medicação:**

Pode ser incorporado ao esquema de Baixo Potencial, se necessário:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

**Preparo/Administração:**

Reconstituição: reconstituir o frasco com 10 mL de água estéril para injeção para obter uma concentração 5 mg/mL.

Diluição: imediatamente após a reconstituição, a solução deve ser diluída com 50 - 250 mL SF, SG 5% ou ringer lactato até uma concentração final de 0,1-1 mg/mL.

Estabilidade: quando não usada dentro de 15 minutos após a reconstituição, a solução deve ser preparada usando fluidos de infusão frios (2 - 8°C) e armazenada por 7 horas, 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: infundir entre 1 - 6 horas.

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

**Reações Adversas:**

**>10%**

Cardiovasculares: edema;

Dermatológicas: celulite, equimoses, prurido, petéquias, rash;

Endócrinas e metabólicas: hiperglicemia, hipercalcemia, hypoalbuminemia, hipomagnesemia, hiponatremia, nível anormal de bicarbonato de sódio;

Gastrointestinais: dor abdominal, constipação, diminuição do apetite, diarreia, indigestão, estomatite, vômitos;

Efeitos hematológicos: anemia, neutropenia febril, trombocitopenia.

### 1 a 10%

Cardiovasculares: insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, hipertensão, taquicardia;

Dermatológicas: pele seca, eritema no local da punção, inchaço facial, sudorese noturna, lesões de pele, urticária, alopecia;

Endócrinas e metabólicas: diminuição de albumina, desidratação, hiperglicemia hipomagnesemia, diminuição de peso;

Gastrointestinais: dor abdominal, sangramento da gengiva, disfagia, hemorróidas;

Efeitos hematológicos: bacteremia, hematoma.

### < 1%

Cardíacas: fibrilação atrial, desconforto cardiorrespiratório.

### Interações Medicamentosas:

Pode interagir com citarabina. A aplicação de vacinas bacterianas atenuadas deve ocorrer após 2 semanas ou mais.

### Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Não administrar se bilirrubina total estiver aumentada (2 vezes acima do normal).

### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Não administrar se clearance de creatinina > 2 mg/mL.

### Monitorização:

Hemograma completo com contagem diferencial e plaquetária para cada ciclo, aumentar a frequência se preciso; prova de função hepática e creatinina sérica.

### Conduta Nutricional:

**Constipação/obstipação:** consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

**Anorexia:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Estomatite:** evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Neutropenia:** redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus

(consultar seu médico e/ou nutricionista).

**Anemia:** aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

## DENILEUCINA DIFTITOX

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico.

**Apresentação Comercial:** Ontak 300 mcg/2 mL frasco.

**Indicações:** tratamento de persistente ou recorrente linfoma de células T cutâneo, cujas células malignas expressam CD25 do receptor IL-2.

**Fator de Risco na Gravidez:** C.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo (<10%).

**Pré-medicação:**

Pode ser incorporado ao esquema de Baixo Potencial, se necessário:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

**Preparo/Administração:**

Deixar os frascos em TA antes de preparar a dose. Não aquecer os frascos. Ao descongelar os frascos, não deixar por não mais de 24 h no refrigerador (2 - 8°C) ou 1 - 2 horas na TA.

Diluição: diluir em SF a uma concentração  $\geq 15$  mcg/mL. Adicionar primeiro a droga a uma bolsa estéril vazia e então adicionar SF. A adição deve ser lenta em movimentos de rotação, evitando agitação vigorosa. Não preparar com recipientes ou seringas de vidro.

Tempo de Infusão: somente IV. Infundir entre 30 - 60 minutos. Não deve ser administrado em infusão rápida bôlus. Descontinuar ou reduzir a taxa de infusão devido a reações; descontinuar quando ocorrer reação infusional severa. Não administrar através de filtro *in-line*.

Estabilidade: estocar os frascos no congelador em temperatura menor ou igual a -10°C e não recongelar após descongelamento. Soluções  $\geq 15$  mcg/mL em SF devem ser usadas até 6 horas.

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

**Reações Adversas:**

**>10%**

Cardiovasculares: edema periférico, vasodilatação, hipotensão, taquicardia, trombose;

Sistema Nervoso Central: febre, fadiga, dor de cabeça;

Dermatológicas: *rash*, prurido;  
Endócrinas e metabólicas: hipoalbuminemia;  
Gastrointestinal: náusea, vômitos, diarreia, anorexia;  
Respiratória: tosse, infecção respiratória, dispneia.

### 1 - 10%

Cardiovasculares: arritmia, hipertensão;  
Hematológica: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia;  
Local: reação no local da punção;  
Ocular: perda da acuidade visual;  
Renal: aumento da creatinina sérica, proteinúria, hematúria.

### Eventos adversos de pós-comercialização:

Insuficiência renal aguda, hiper/hipotireoidismo, úlcera oral, pancreatite, tireoidite, tireotoxicose, necrose tóxica epidermal.

### Interações Medicamentosas:

O uso concomitante de denileucina diftitox com natalizumabe e vacinas de micro-organismos vivos deve ser evitado devido ao risco de potencialização dos efeitos e níveis destes. A denileucina diftitox pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida. Os níveis e efeitos da denileucina diftitox podem ser aumentados por trastuzumabe. A denileucina diftitox pode diminuir os níveis e efeitos de vacinas de micro-organismos vivos e inativados. Os níveis e efeitos da denileucina diftitox podem ser decrescidos com o uso de equinócea.

### Ajuste de Dose por Toxicidade:

Caso o paciente apresente albumina sérica < 3 g/dL, aguardar para iniciar o tratamento. No caso de reação infusional severa, o tratamento deve ser descontinuado permanentemente.

### Monitorização:

Expressão do CD25 (nas células malignas); nível de albumina sérica (antes de cada tratamento), hemograma, testes de função renal e hepática (antes de iniciar a terapia e semanalmente durante a terapia). Durante a infusão, o paciente deve ser monitorizado quanto a sintomas de reação infusional. Depois da infusão (por até duas semanas), o paciente deve ser monitorado quanto ao peso, pressão arterial e albumina sérica.

### Conduta Nutricional:

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Anorexia:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Categoria Terapêutica:** anticorpo monoclonal.

**Apresentação Comercial:** Xgeva® 120mg/1,7 mL (70 mg/mL) frasco injetável; Prolia® 60 mg/mL frasco injetável.

**Indicações:** profilaxia de eventos esqueléticos em pacientes com metástase óssea proveniente de tumores sólidos. Limitação para profilaxia de eventos esqueléticos em pacientes com mieloma múltiplo. Tratamento de osteoporose em mulheres pós-menopausa. Profilaxia de perda óssea andrógeno-induzida em câncer de próstata não-metastático (não consta na bula). Profilaxia de perda óssea induzida por inibidor da aromatase em câncer de mama (não consta na bula).

**Fator de Risco na Gravidez:** C.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecido/não recomendado.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo (< 10%).

**Pré-medicação:**

Administrar cálcio e vitamina D se necessário como profilaxia de hipocalcemia.

**Preparo/Administração:**

Frasco de uso único. Antes da administração, retirar frasco da condição refrigerada para TA por aproximadamente 15 a 30 minutos. Evitar agitação vigorosa.

Solução pode conter traços de partículas protéicas translúcidas a brancas; não usar caso solução esteja turva ou descolorida (referência: solução límpida de pouca cor ou amarelo pálido), ou contendo partículas excessivas ou de propriedade estranha.

Estabilidade: frascos intactos devem ser armazenados sob refrigeração (2 - 8°C) até a data de validade impressa. Não congelar. Frascos intactos em TA são estáveis por até 14 dias. Proteger da luz e calor diretos.

Tempo de infusão: SC no abdômen ou parte superior do braço ou coxa.

**Potencial vesicante/irritante:** não é vesicante.

**Reações Adversas:**

**>10%**

Sistema Nervoso Central: cefaleia, fadiga;

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia, hipofosfatemia;

Gastrointestinais: náusea, diarreia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, astenia;

Respiratórias: dispneia e tosse;

Dermatológicas: dermatite, eczema, *rash* cutâneo.

**1% a 10%**

Cardiovasculares: edema periférico, angina;

Endócrinas e metabólicas: hipercolesterolemia;

Gastrointestinais: flatulência;

Neuromusculares e esqueléticas: ciática, dor óssea, mialgia, osteonecrose de mandíbula;

Respiratórias: infecção do trato respiratório superior;

Miscelânea: novas malignidades, infecções (não fatais, sérias).

**< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)**

Formação de anticorpo, artralgia, dor nas costas, catarata, constipação, cistite,

endocardite, doença do refluxo gastroesofágico, hipertensão, gripe, pancreatite.

#### **Interações Medicamentosas:**

Denosumabe pode aumentar o efeito tóxico/adverso de imunossupressores. Especificamente, o risco para infecções sérias pode ser aumentado.

Evitar consumo de etanol devido ao risco de osteoporose.

#### **Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:**

Nenhum ajuste de dose necessário. Os estudos envolvendo pacientes com severo comprometimento renal (Clcr  $\leq$  30 mL/minuto ou submetidos à diálise) ainda não foram avaliados; no entanto, esses pacientes estão sob risco muito maior de hipocalcemia por denosumabe.

#### **Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:**

Nenhuma recomendação pelo fabricante.

#### **Monitorização:**

Cálcio, fósforo e magnésio séricos. Sinais e sintomas de hipocalcemia, especialmente em pacientes predispostos à hipocalcemia: comprometimento renal severo, síndromes de má absorção e hipoparatiroidismo. Infecção ou reações dermatológicas, exames de rotina anteriores ao tratamento e exame dentário em caso de fatores de risco para osteonecrose mandibular.

Para o caso de osteoporose, mensurar densidade mineral óssea do quadril ou espinha antes do início da terapia e ao menos a cada 2 anos; mensurações de peso e altura, avaliação da dor dorsal crônica, cálcio sérico e vitamina D; considerar monitorização de marcadores bioquímicos de reposição óssea.

#### **Conduta Nutricional**

**Hipocalcemia:** consumir dieta rica em cálcio. As fontes de cálcio são os leites e seus derivados (ex.: queijos, iogurte, requeijão). Outros alimentos ricos em cálcio são as verduras verdes escuras, sardinha, feijão branco e as sementes de gergelim e de abóbora.

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Flatulência:** evitar o consumo de alimentos fermentativos como: feijão, lentilha, grão de bico e ervilha, couve-flor, couve-de-bruxelas, brócolis, repolho, batata-doce, ovo cozido, açúcar e doces concentrados em excesso, bebidas gaseificadas e leite (derivados) em excesso.

## DEXAMETASONA

**Categoria Terapêutica:** agente anti-inflamatório, agente anti-inflamatório oftálmico, antiemético, corticosteroide oftálmico, corticosteroide sistêmico.

**Apresentação Comercial:** Decadron 10 mg/2,5 mL, 4 mg/2,5 mL e 2 mg/mL ampola injetável.

#### **Indicações:**

Sistêmico: principalmente como anti-inflamatório ou agente imunossupressor no tratamento de várias doenças, inclusive as de origem alérgica, dermatológica,

endócrina, hematológica, inflamatória, neoplásica, sistema nervoso, renal, respiratória, reumática e autoimune. Pode ser usado no controle do edema cerebral, inchaço crônico, como agente para diagnóstico, para diagnóstico da síndrome de *Cushing* e antiemético.

Oftálmico: controle de condições inflamatórias responsivas ao esteroide como conjuntivite alérgica, irite ou ciclite; tratamento sintomático de injúria corneal por agentes químicos, radiação, queimaduras ou penetração de corpos estranhos.

**Fator de Risco na Gravidez:** C.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida. Realizar com cautela.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Preparo/Administração:**

Diluição: diluir em 50 - 100 mL de SF ou SG 5%.

Estabilidade: a solução injetável deve ser armazenada em TA. Após diluição é de 24 horas TA ou 2 dias, 2 - 8°C. Proteger da luz. Não congelar.

**Potencial vesicante/irritante:** não é vesicante.

**Reações Adversas:**

**Frequência não definida.**

Cardiovasculares: arritmia, bradicardia, parada cardíaca, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca crônica, colapso circulatório, edema, hipertensão, ruptura miocárdica (pós-IM), síncope, tromboembolismo, vasculite;

SNC: depressão, instabilidade emocional, euforia, cafaieira, pressão intracranial aumentada, insônia, mal-estar, mudanças de humor, neurite, mudanças de personalidade, pseudotumor cerebral (geralmente seguido de descontinuação), distúrbios físicos, apreensão, vertigo;

Dermatológicas: acne, dermatite alérgica, alopecia, angioedema, contusão, pele seca, eritema, pele frágil, hirsutismo, hiper/hipopigmentação, hipertricose, prurido perianal (seguida de injeção IV), petéquias, *rash*, atrofia da pele, integridade da pele prejudicada, estria, urticária, cicatrização prejudicada;

Endócrinas e metabólicas: supressão adrenal, tolerância a carboidratos diminuída, síndrome de *Cushing*, diabetes *mellitus*, intolerância à glicose diminuída, supressão de crescimento (crianças), hiperglicemia, hipocalcemia, alcalose, irregularidades menstruais, balanço negativo de nitrogênio, supressão da via pituitária-adrenal, catabolismo de proteína, retenção de sódio;

Gastrointestinais: distensão abdominal, apetite aumentado, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal, náusea, pancreatite, úlcera péptica, esofagite ulcerativa, ganho de peso;

Geniturinárias: espermatogênese alterada;

Hepáticas: hepatomegalia, transaminases aumentadas;

Locais: tromboflebite, dilatação pós-injeção (uso intra-articular);

Neuromusculares e esqueléticas: artropatia, necrose asséptica (cabeça do fêmur e humeral), fraturas, perda de massa muscular, miopatia (particularmente em conjunção com doença neuromuscular ou agentes bloqueadores neuromusculares), neuropatia, osteoporose, parastesia, ruptura de tendão, fraturas vertebrais por compressão, fraqueza;

Oculares: catarata, exoftalmia, glaucoma, pressão intraocular aumentada;

Renais: glicosúria;

Respiratórias: edema pulmonar;

Miscelânea: deposição de gordura anormal, reação anaflatoide, anafilaxia, necrose avascular, diaforese, soluços, hipersensibilidade, cicatrização prejudicada, infecções, sarcoma de Kaposi, face de lua, malignidade secundária.

**Interações Medicamentosas:**

Evitar uso de dexametasona concomitante com dronedarona, everolimo, natalizumabe, nilotinibe, nisoldipina, ranolazina, tolvaptana e vacinas de micro-organismos vivos.

A dexametasona pode aumentar os níveis e efeitos de inibidores da acetilcolinesterase, anfotericina B, ciclosporina, leflunomida, lenalidomida, diuréticos de alça, natalizumabe, AINES (inibidores da COX-2, não-seletivos), talidomida, diuréticos tiazídicos, vacinas de micro-organismos vivos e varfarina.

Os níveis e efeitos da dexametasona podem ser aumentados por agentes antifúngicos (derivados azoles, sistêmicos), aprepitanto, asparaginase, bloqueadores do canal de cálcio, ciclosporina, inibidores fortes e moderados da CYP3A4, dasatinibe, derivados do estrogênio, fluconazol, fosaprepitanto, antibióticos macrólidos, agentes bloqueadores da JNM (não despolarizantes), inibidores da glicoproteína P, antibióticos quinolônicos, salicilatos e trastuzumabe.

A dexametasona pode diminuir os níveis e efeitos de agentes antidiabéticos, calcitriol, caspofungina, corticorelina, substratos da CYP3A4, dabigatrana, etexilato, dronedarona, everolimo, isoniazida, maraviroque, nilotinibe, nisoldipina, substratos da glicoproteína P, ranolazina, salicilatos, sorafenibe, tadalafil, tolvaptana e vacinas de micro-organismos inativos e vivos.

Os níveis e efeitos da dexametasona podem ser diminuídos por aminoglutatimida, antiácidos, barbituratos, sequestradores ácidos da bile, indutores fortes da CYP3A4, deferasirox, equinácea, mitotano, indutor da glicoproteína P, primidona e derivados da rifamicina.

Evitar consumo de etanol devido à irritação GI.

A dexametasona interfere com a absorção de cálcio. Consumo de cafeína com moderação.

Evitar consumo de unha-de-gato e equinácea devido à propriedade imunestimulante destas ervas.

### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

### **Monitorização:**

Hemoglobina, perda oculta de sangue, potássio sérico, glicemia; pressão intraocular (com uso de mais de 6 semanas).

### **Conduta Nutricional:**

**Ganho de peso:** realizar refeições equilibradas e saudáveis em ambiente tranquilo, sem pressa, mastigando bem os alimentos. Evitar frituras, alimentos ricos em gorduras, ricos em açúcar e sal. Preferir alimentos cozidos, assados e grelhados. Consumir hortaliças e frutas diariamente e não esquecer que as dietas deverão ser individualizadas.

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

## **DEXRAZOXANO**

**Categoria Terapêutica:** agente cardioprotetor para uso simultâneo com a doxorrubicina.

**Apresentação Comercial:** Cardioxane injetável 500 mg/frasco-ampola.

**Indicações:** agente cardioprotetor para uso simultâneo com a doxorrubicina.

Dexrazoxano é indicado para a redução da incidência e gravidade das cardiomiopatias associadas com a administração da doxorubicina em pacientes sob tratamento quimioterápico. Dexrazoxano não está indicado para prevenir outros efeitos adversos da doxorubicina além das cardiomiopatias, nem a cardiotoxicidade produzida por outros agentes oncológicos.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo (<10%).

**Pré-medicação:**

Pode ser incorporado ao esquema de Baixo Potencial, se necessário:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

**Preparo/Administração:**

Reconstituição: reconstituir o conteúdo de cada frasco-ampola de dexrazoxano liofilizado com 25 mL de água estéril para injetáveis. O conteúdo se dissolverá em poucos minutos sob agitação suave. A solução resultante tem um pH de, aproximadamente, 1,6. Nos casos de infusão venosa, para se evitar o risco de tromboflebite no local da aplicação, deve-se diluir previamente o produto.

Diluição: o conteúdo do frasco-ampola deve ser misturado e diluído até um volume de 400 - 500 mL com solução de ringier lactato.

Tempo de infusão: administrar via IV rápida durante 15 minutos, aproximadamente meia hora antes da administração da doxorubicina.

Estabilidade: dexrazoxano não contém conservantes e deve ser administrado imediatamente ou, no máximo, quatro horas após a reconstituição. Após reconstituição é estável em 2 - 8°C, protegido da luz. A solução não utilizada neste período deve ser descartada.

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

**Reações Adversas:**

As reações adversas descritas abaixo foram observadas em estudos clínicos comparando o uso de dexrazoxano como cardiomioprotetor no esquema FAC (fluoruracila, doxorubicina e ciclofosfamida) e o esquema FAC isolado.

A maioria das reações adversas podem ser atribuídas à quimioterapia, exceto pelo aumento da mielossupressão, dor no local da injeção e flebite.

SNC: fadiga, mal-estar, febre;

Dermatológicas: alopecia, eritema;

Endócrinas e metabólicas: cálcio sérico diminuído, triglicérides séricos aumentados;

Gastrointestinais: amilase sérica aumentada;

Hematológicas: anemia, granulocitopenia, hemorragia, leucopenia, mielossupressão, neutropenia, trombocitopenia;

Hepáticas: transaminases aumentadas, bilirrubina aumentada;

Locais: dor no local da injeção, flebite, extravasamento;

Neuromusculares e esqueléticas: neurotoxicidade;

Miscelânea: infecção, sepse.

Eventos adversos relatados pós-comercialização: dor abdominal, fosfatase alcalina aumentada, anorexia, cálcio aumentado, constipação, tosse, creatinina

aumentada, depressão, diarreia, tontura, dispneia, cefaleia, insônia, LDH aumentado, náusea, edema periférico, pneumonia, estomatite, vômito.

#### **Ajuste de Dose na Insuficiência Renal:**

Em pacientes com moderada ou severa insuficiência renal (Clcr < 40 mL/min), a dose de dexrazoxane deve ser reduzida pela metade, tanto na prevenção de cardiomiopatias (usando a razão de 5:1 para dexrazoxano: doxorubicina - 250 mg/m<sup>2</sup> de dexrazoxano para 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina) quanto para o extravasamento induzido por antraciclina.

#### **Ajuste de Dose na Insuficiência Hepática:**

No caso de prevenção de cardiomiopatias, levando em consideração a redução da dose de doxorubicina na hiperbilirrubinemia, a redução proporcional de dexrazoxano é recomendada (mantendo a razão de 10:1 de dexrazoxano: doxorubicina).

Para o caso de extravasamento por antraciclina, o uso de dexrazoxano não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática.

#### **Monitorização:**

Hemograma deve ser feito com frequência, testes de função hepática, creatinina sérica, função cardíaca (repetir monitoramento com 400 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup> e toda vez após 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina), monitorizar o sítio de extravasamento.

#### **Conduta Nutricional:**

**Neutropenia:** redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

**Anemia:** aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

## DIFENIDRAMINA

**Categoria Terapêutica:** analgésico, anti-histamínico, antiprurido, antivertigo.

**Sinônimos:** cloridrato de difenidramina, benzidramina.

**Apresentação Comercial:** Difenidrin 50 mg/mL ampola injetável.

**Indicações:** usado para melhorar as reações alérgicas ao sangue ou plasma na anafilaxia como adjunto da epinefrina. É usado como profilática do surgimento de reações anafilactoides ou alérgicas durante cirurgia em pacientes alérgicos. Tem sido usado na forma de solução injetável para o controle de sintomas agudos e para outras condições alérgicas não complicadas quando a terapia oral está impossibilitada ou é contraindicada. Também no tratamento de vertigem, náusea ou vômito da cinetose.

**Fator de Risco na Gravidez:** B.

**Lactação:** presente no leite materno/contraindicado.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

### **Preparo/Administração:**

Diluição: diluir em SG 5% ou SF, se necessário. Clinicamente, é diluído em 50 mL de SF ou SG 5%.

Tempo de infusão: administrar IV ou IM somente. Quando diluído infundir durante 20 - 30 minutos. Em adultos não exceder a taxa de 25 mg/minuto. Em crianças infundir entre 2 - 5 minutos ou não exceder a taxa de 25 mg/minuto. Estabilidade: armazenar a solução injetável em TA, protegido da luz e congelamento. Após diluição é estável por 24 horas TA.

**Vesicante:** pode ser irritante.

### **Reações Adversas:**

#### **Frequência não definida.**

Cardiovasculares: hipotensão, cefaleia, palpitação, taquicardia, extrassístoles, vasoconstrição;

Dermatológicas: urticária, erupção cutânea pela droga, hiperemia, necrose;

Gastrointestinais: incômodo epigástrico, anorexia, náusea, vômito, diarreia, constipação;

Hematológicas: anemia hemolítica, trombocitopenia, agranulocitose;

Geniturinárias: frequência urinária, dificuldade em urinar, retenção urinária, menstruação prematura;

Respiratórias: escassez das secreções brônquicas, compressão do tórax ou garganta e chiado, congestão nasal, secura da boca, nariz e garganta;

Endócrinas e metabólicas: porfíria aguda intermitente;

Musculoesqueléticas: fratura óssea, miastenia *gravis*;

SNC: sedação, sonolência, tontura, coordenação comprometida, fadiga, confusão, agitação, excitação, nervosismo, tremor, irritabilidade, insônia, euforia, parestesia, diplopia, vertigo, zumbido, labirintite aguda, neurite, convulsões;

Oculares: visão turva;

Locais: sensibilidade;

Miscelânea: fotossensibilidade, perspiração excessiva, arrepios.

Eventos adversos por casos relatados: gangrena secundária à vasoconstrição (fenômeno de Raynaud), dermatite.

### **Interações Medicamentosas:**

A difenidramina tem efeitos aditivos quando combinado ao consumo de álcool e outros depressores do SNC (hipnóticos, sedativos, tranquilizantes, etc). Inibidores da MAO prolongam e intensificam os efeitos anticolinérgicos (secura) dos anti-histamínicos.

### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

Alguns protocolos são adotados aumentando o intervalo de dose para cada 6 horas em pacientes com leve comprometimento renal (GFR > 50 mL/min), para cada 6 - 12 horas em pacientes com moderado comprometimento renal (GFR 10 - 50 mL/min) e para cada 12 - 18 horas em pacientes com severo comprometimento renal (GFR < 10 mL/min).

### **Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:**

A difenidramina é contraindicada na insuficiência hepática. A difenidramina em dose IV única para sedação é segura e efetiva em pacientes com cirrose.

### **Monitorização:**

Níveis séricos de difenidramina 1,1 - 1,6 mg/L têm sido associados com fatalidades em infantes de 6 a 12 semanas de idade. Monitorizar depressão severa do SNC, sonolência e sintomas dos efeitos anticolinérgicos (secura da boca, taquicardia).

### Conduta Nutricional:

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Anorexia, alteração do paladar ou perda de peso:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Constipação/obstipação:** consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente nos intervalos das refeições para auxiliar no funcionamento intestinal.

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

## DOCETAXEL

**Categoria Terapêutica:** agente antineoplásico, antimicrotubular, derivado de fonte natural (plantas).

**Apresentação Comercial:** Taxotere 20 mg/0,5 mL e 80 mg/2 mL frasco-ampola injetável.

**Indicações:** tratamento do câncer de mama; câncer pulmonar de células não-pequenas localmente avançado ou metastático; tratamento do câncer de próstata (refratário a hormônios, metastático); adenocarcinoma gástrico avançado; câncer de células escamosas de cabeça e pescoço.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não-recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** baixo (10 - 30%).

### Pré-medicação:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

### Preparo/Administração:

Quando refrigerados, os frascos devem ser deixados em temperatura ambiente por aproximadamente 5 minutos antes do uso.

Diluição: com diluente próprio (etanol-água a 13% p/p) até a concentração final de 10 mg/mL. Diluir novamente em 250 - 1000 mL de SF ou SG 5% para concentração final de 0,3 - 0,9 mg/mL (embora o fabricante recomende uma concentração final de 0,3 - 0,74 mg/mL), utilizando recipientes livres de dietilexilftalato (p. ex., vidro, polipropileno, poliolefina).

Tempo de Infusão: ao longo de 1 hora através de um equipo não absorvente

(não dietilexilftalato); não há necessidade de filtro *in-line*.

Estabilidade: após diluição no frasco é de 8 horas TA ou 2 - 8° C. Após diluição em SG 5% ou SF é de 4 semanas TA em recipientes de poliolefina; no entanto, o fabricante recomenda o uso em até 4 horas.

Frascos intactos devem ser armazenados em temperatura entre 2 e 25°C e protegidos contra a luz. O congelamento não afeta adversamente o produto.

**Potencial vesicante/irritante:** não. Pode ser irritante.

### **Reações Adversas:**

Porcentagens relatadas para a monoterapia com docetaxel; a frequência pode variar conforme o diagnóstico, a dose, a função hepática, o tratamento anterior e a pré-medicação. Geralmente, a incidência de efeitos adversos foi maior em pacientes com provas de função hepática elevadas.

#### **> 10%**

Cardiovasculares: retenção hídrica (dose-dependente);

Dermatológicas: alopecia, eventos cutâneos, distúrbios ungueais;

Gastrointestinais: estomatite, diarreia, náusea, vômito;

Hematológicas: neutropenia (dose-dependente), leucopenia, (dose-dependente), trombocitopenia (dose-dependente), neutropenia febril (dose-dependente);

Hepáticas: aumento de transaminases;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, mialgia;

Respiratórias: eventos pulmonares;

SNC: eventos neurosensoriais, incluindo neuropatia, febre, eventos neuromotores;

Miscelânea: infecção (dose-dependente), hipersensibilidade (com pré-medicação).

#### **1 a 10%**

Cardiovasculares: redução da fração de ejeção ventricular esquerda hipotensão arterial;

Dermatológicas: *rash* cutâneo ou eritema;

Gastrointestinais: alteração do paladar;

Hepáticas: aumento de bilirrubinas, aumento da fosfatase alcalina;

Locais: reações no local da infusão (incluindo hiperpigmentação, inflamação, hiperemia, ressecamento, flebite, extravasamento, edema venal);

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia;

Oculares: epífora associada à estenose canalicular.

#### **< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)**

Angina, angina instável, anormalidades eletrocardiográficas, ascite, choque anafilático, broncoespasmo, coagulação intravascular disseminada (CIVD), colite, colite isquêmica, conjuntivite, constipação, constrição torácica, crises convulsivas, derrame pleural, desidratação, dispneia, disritmia, distúrbios visuais (passageiros), dor, dor abdominal, dor torácica, edema pulmonar, embolia pulmonar, enterocolite neutropênica, episódios hemorrágicos, eritema multiforme, esofagite, febre medicamentosa, fibrilação atrial, fibrose pulmonar, flutter atrial, hemorragia GI, hepatite, hipersensibilidade à pele irradiada, hipertensão arterial, íleo paralítico, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, insuficiência múltipla de órgãos, insuficiência renal, leucemia mieloide aguda, lúpus eritematoso cutâneo, necrólise epidérmica tóxica, obstrução do canal lacrimal, obstrução GI, ototoxicidade, perda auditiva, perda de consciência (passageira), perfuração GI, pneumonia decorrente da radiação, pneumonia intersticial, prurido, sepse, síncope, síndrome da angústia respiratória aguda, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome mão-pé, síndrome mielodisplásica, tamponamento cardíaco,

taquicardia, taquicardia sinusal, tromboflebite, trombose venosa profunda, úlcera duodenal.

### **Interações Medicamentosas:**

Evitar uso concomitante de docetaxel com natalizumabe e vacinas (vírus vivos). O docetaxel pode aumentar os níveis e efeitos de agentes antineoplásicos antracíclicos, natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Os níveis e efeitos de docetaxel podem ser aumentados por agentes antifúngicos, como derivados azólicos e sistêmicos, dasatinibe, derivados da platina, inibidores fortes e moderados da CYP3A4, inibidores da glicoproteína P e trastuzumabe. O docetaxel pode reduzir os níveis e efeitos de vacinas de vírus inativados. Os níveis e efeitos de docetaxel podem ser reduzidos por deferasirox, equinácea e fitoterápicos indutores da CYP3A4, fármacos indutores fortes da CYP3A4 e indutores da glicoproteína P. Evitar uso de etanol devido à irritação GI. Evitar uso de erva-de-são-joão devido à diminuição dos níveis de docetaxel.

### **Ajuste da Dose na Toxicidade:**

**Nota:** a toxicidade inclui neutropenia febril, neutrófilos  $\leq 500/\text{mm}^3$  por mais de 1 semana, reações cutâneas graves ou cumulativas; no câncer pulmonar de células não-pequenas, também pode incluir outras toxicidades não-hematológicas de grau 3 ou 4.

**Câncer de mama:** pacientes com dose inicial de  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ ; reduzi-la para  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ . Quando o paciente continua a apresentar reações adversas, a dose deve ser reduzida para  $55 \text{ mg}/\text{m}^2$  ou a terapia deve ser suspensa.

### **Câncer de mama, tratamento adjuvante:**

O esquema TAC deve ser administrado quando a contagem de neutrófilos for  $\geq 1.500 \text{ células}/\text{mm}^3$ . Pacientes que apresentam neutropenia devem receber G-CSF em todos os ciclos subsequentes. Pacientes que continuam a apresentar neutropenia febril ou que apresentam reações cutâneas graves ou cumulativas, ou efeitos neurosensoriais moderados (sinais e sintomas) devem receber uma dose reduzida ( $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) de docetaxel. Pacientes que apresentam estomatite de grau 3 ou 4 também devem receber uma dose reduzida ( $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) de docetaxel. Suspender a terapia em pacientes que continuam a apresentar essas reações após redução da dose.

### **Câncer pulmonar de células não-pequenas:**

Monoterapia: pacientes com dose inicial de  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$  devem fazer uso do medicamento até haver resolução da toxicidade; em seguida, reiniciar com  $55 \text{ mg}/\text{m}^2$ ; suspender o medicamento em pacientes que apresentam neuropatia periférica de grau  $\geq 3$ .

Terapia combinada: pacientes com dose inicial de  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$  devem ter a dose de docetaxel reduzida para  $65 \text{ mg}/\text{m}^2$  nos ciclos subsequentes; se outro ajuste for necessário, a dose pode ser reduzida para  $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ .

### **Câncer de próstata:**

Reduzir a dose para  $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ ; suspender a terapia se as reações adversas persistirem com a dose menor.

### **Câncer gástrico, câncer de cabeça e pescoço:**

A cisplatina pode exigir reduções da dose/retardamento da terapia para neuropatia periférica, ototoxicidade e/ou nefrotoxicidade.

Pacientes que apresentam neutropenia febril, infecção documentada com neutropenia ou neutropenia  $> 7$  dias devem receber filgrastim em todos os ciclos subsequentes. Para complicações neutropênicas, em vez de utilizar filgrastim, reduzir a dose para  $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ . Para complicações neutropênicas em ciclos subsequentes, reduzir mais a dose, para  $45 \text{ mg}/\text{m}^2$ . Pacientes que

apresentam trombocitopenia grau 4 devem ter a dose reduzida de 75 mg/m<sup>2</sup> para 60 mg/m<sup>2</sup>. Suspender a terapia caso haja toxicidades persistentes. Toxicidade GI para o docetaxel em combinação com cisplatina e fluoruracila para o tratamento de câncer gástrico e câncer de cabeça e pescoço:

Diarreia, grau 3:

Primeiro episódio: reduzir a dose de fluoruracila em 20%.

Segundo episódio: reduzir a dose de docetaxel em 20%.

Diarreia, grau 4:

Primeiro episódio: reduzir as doses de docetaxel e fluoruracila em 20%.

Segundo episódio: suspender o tratamento.

Estomatite, grau 3:

Primeiro episódio: reduzir a dose de fluoruracila em 20%.

Segundo episódio: suspender a fluoruracila em todos os ciclos subsequentes.

Terceiro episódio: reduzir a dose de docetaxel em 20%.

Estomatite, grau 4:

Primeiro episódio: suspender a fluoruracila em todos os ciclos subsequentes.

Segundo episódio: reduzir a dose de docetaxel em 20%.

#### **Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:**

O docetaxel possui excreção renal mínima e, portanto, podem não ser necessários ajustes da dose para a disfunção renal.

#### **Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:**

Bilirrubinas totais superiores ao limite normal superior ou AST/ALT 1,5 vez maior que o limite normal superior concomitante com fosfatase alcalina 2,5 vezes maior que o limite superior normal: o docetaxel não deve ser administrado.

Ajuste específico para o tratamento do adenocarcinoma gástrico:

AST/ALT > 2,5 até ≤ 5 vezes o limite normal superior e fosfatase alcalina ≤ 2,5 vezes o limite normal superior: reduzir a dose de docetaxel em 20%.

AST/ALT > 1,5 a ≤ 5 vezes o limite normal superior e fosfatase alcalina > 2,5 até ≤ 5 vezes o limite normal superior: reduzir a dose de docetaxel em 20%.

AST/ALT > 5 vezes o limite normal superior e/ou fosfatase alcalina > 5 vezes o limite normal superior: suspender o docetaxel.

#### **Monitorização:**

Hemograma completo com contagem diferencial, provas de função hepática, bilirrubinas, fosfatase alcalina, função renal; monitorizar a ocorrência de reações de hipersensibilidade, retenção hídrica, epífora e estenose canalicular.

**Nota:** é recomendada a pré-medicação com corticosteroides durante 1 - 5 dias, iniciando-se um dia antes da administração de docetaxel para prevenir reações de hipersensibilidade e edema pulmonar/periférico (ver Informações Adicionais).

#### **Informações Adicionais:**

A pré-medicação com corticosteroides orais é recomendada para diminuir a incidência e a gravidade da retenção hídrica e a gravidade de reações de hipersensibilidade. Geralmente recomenda-se 8 - 10 mg de dexametasona 2 vezes/dia por 3 - 5 dias, com início 1 dia antes do docetaxel. Quando a prednisona também é administrada como parte do esquema antineoplásico (p. ex., câncer de próstata), a prednisona é por vezes suspensa nos dias em que é administrada a dexametasona.

#### **Conduta Nutricional:**

**Estomatite:** evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos.

Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Neutropenia:** redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

## DOXORRUBICINA

**Categoria Terapêutica:** agente antineoplásico, antraciclina.

**Sinônimos:** adriamicina, cloridrato de doxorubicina.

**Apresentação Comercial:** Adriblastina 10 mg e 50 mg/frasco-ampola injetável.

**Indicações:** tratamento de leucemias, linfomas, mieloma múltiplo, sarcomas ósseos e não-ósseos, mesoteliomas, tumores de células germinativas de ovário ou testículo e carcinomas de cabeça e pescoço, tireoide, pulmão, mama, estômago, pâncreas, fígado, ovário, bexiga, próstata e útero, e neuroblastoma.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** presente no leite materno/contraindicada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:**

**Alto** (> 90%, acima de 60 mg).

Ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, no D1 ou palonosetrona 0,25 mg, IV, no D1 ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV, D1.

Dexametasona 12 mg, IV ou VO, no D1 e dexametasona 8 mg, VO, no D2 a D4.

Aprepitanto 125mg, VO, no D1 e aprepitanto 80 mg, VO, no D2 e D3.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

**Moderado** (30 - 90%, entre 20 - 60 mg).

No D1: ondansetrona 8 - 16mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV e dexametasona 12 mg, IV.

No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

**Preparo/Administração:**

Reconstituição: reconstituir com SF na concentração de 2 mg/mL.

Diluição: diluir em 50 - 1.000 mL SF ou SG 5%.

Estabilidade: após reconstituição é de 7 dias TA ou 15 dias 2 - 8°C, protegido

da luz. Após diluição é estável por 48 horas TA, protegido da luz.

Tempo de Infusão: em bôlus ao longo de, no mínimo, 3 - 5 minutos, ou infusão IV de 15 - 60 minutos, ou infusão contínua. É recomendada a infusão via cateter venoso central.

**Potencial vesicante/irritante:** vesicante.

### **Reações Adversas:**

#### **Frequência não definida.**

Cardiovasculares: cardiotoxicidade aguda - alterações da onda ST-T, anormalidades eletrocardiográficas, bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo, bradicardia, extrassístoles (atriais ou ventriculares), taquiarritmia, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, cardiotoxicidade retardada - ICC (manifestações incluem ascite, cardiomegalia, dispneia, edema, ritmo de galope, hepatomegalia, oligúria, derrame pleural, edema pulmonar, taquicardia), miocardite, pericardite, redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo;

Dermatológicas: alopecia, alteração da cor da saliva, do suor ou das lágrimas, fotossensibilidade, hipersensibilidade à radiação, prurido, *rash* cutâneo;

Endócrinas e metabólicas: amenorreia, desidratação, infertilidade (pode ser temporária), hiperuricemia;

Gastrointestinais: anorexia, diarreia, dor abdominal, mucosite, náusea, necrose de cólon, ulceração GI, vômito;

Geniturinárias: alteração da cor da urina;

Hematológicas: leucopenia e neutropenia; trombocitopenia e anemia;

Locais: inflamação cutânea no local da injeção, urticária;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

SNC: mal-estar.

#### **Relatos de caso e/ou após inserção no mercado:**

Anafilaxia, aumento de bilirrubinas, aumento de transaminases, azoospermia, calafrios, ceratite, choque, coma (quando em combinação com cisplatina ou vincristina), comprometimento gonadal (crianças), conjuntivite, crises convulsivas (quando em combinação com cisplatina ou vincristina), deficiência do crescimento (pré-puberdade), febre, febre neutropênica, flebosclerose, hepatite, hiperpigmentação (unha, pele e mucosa oral), hipersensibilidade sistêmicas (inclusive urticária, prurido, angioedema, disfagia e dispneia), infecção, lacrimação, leucemia mielógena aguda secundária, neurotoxicidade periférica (com doxorubicina intra-arterial), oligospermia, onicólise, pneumonite sensível à radiação (crianças), sepse, síndrome mielodisplásica, urticária.

#### **Interações Medicamentosas:**

Evitar uso concomitante de doxorubicina com natalizumabe e vacinas de vírus vivos. A doxorubicina pode aumentar os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, natalizumabe, substratos da CYP2B6, vacinas de vírus vivos e zidovudina. Os níveis e efeitos da doxorubicina podem ser aumentados por bevacizumabe, ciclosporina, darunavir, dasatinibe, derivados do teixo, inibidores fortes e moderados da CYP2D6 e CYP3A4, inibidores da glicoproteína P, sorafenibe e trastuzumabe. A doxorubicina pode reduzir os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, estavudina, etexilato de dabigatrana, glicosídeos cardíacos, substratos da glicoproteína P, vacinas de vírus inativados e zidovudina. Os níveis e efeitos da doxorubicina podem ser reduzidos por alfapeginterferona 2b, deferasirox, equinácea, fitoterápicos indutores da CYP3A4, glicosídeos cardíacos, fármacos indutores fortes da CYP3A4 e indutores da glicoproteína P. Evitar uso de erva-de-são-joão devido à diminuição dos níveis de doxorubicina.

Pacientes com tumores dependentes de estrogênio devem evitar uso de anagônica chinesa e cimífuga.

#### **Ajuste da Dose em Insuficiência Renal:**

Em caso de hemodiálise, não há necessidade de dose suplementar.

#### **Ajuste da Dose em Insuficiência Hepática:**

No caso de insuficiência hepática grave, o uso de doxorrubicina é contra-indicado.

A bula aprovada pela FDA recomenda o ajuste de dose se:

Bilirrubina sérica for de 1,2 - 3 mg/dL: administrar metade da dose.

Bilirrubina sérica for de 3,1 - 5 mg/dL: administrar 25% da dose.

As seguintes diretivas foram utilizadas por alguns clínicos (Floyd, 2006):

Transaminases de 2 - 3 vezes o limite normal superior: administrar 75% da dose.

Transaminases acima de 3 vezes o limite normal superior ou bilirrubina sérica de 1,2 - 3 mg/dl: administrar metade da dose.

Bilirrubina sérica de 3,1 - 5 mg/dL: administrar 25% da dose.

Bilirrubina sérica > 5 mg/dL: não administrar.

#### **Ajuste da Dose na Toxicidade:**

Os seguintes adiamentos e/ou reduções da dose foram utilizados:

Febre e/ou infecção neutropênica: considerar a redução para 75% da dose em ciclos subsequentes.

Contagem absoluta de neutrófilos < 1.000/mm<sup>3</sup>: postergar o tratamento até a contagem absoluta de neutrófilos ser reestabelecida, ≥ 1.000/mm<sup>3</sup>.

Plaquetas abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>: postergar o tratamento até as plaquetas serem reestabelecidas, ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>.

#### **Monitorização:**

Hemograma completo com contagem diferencial e plaquetária, provas de função cardíaca e hepática.

#### **Conduta Nutricional:**

**Mucosite:** evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Anorexia:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Neutropenia:** redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus

(consultar seu médico e/ou nutricionista).

**Anemia:** aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

## DOXORRUBICINA LIPOSSOMAL

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, antraciclina.

**Sinônimos:** cloridrato de doxorubicina (lipossomal).

**Apresentação Comercial:** Caelyx 20 mg/10 mL frasco-ampola injetável.

**Indicações:** tratamento do sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS, ao câncer de mama e de ovário, aos tumores sólidos.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não-recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença. Formulações lipossomais de doxorubicina não devem ser substituídas mg por mg por cloridrato de doxorubicina.

**Potencial Emetogênico:** baixo (10 - 30%).

**Pré-medicação:**

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

**Preparo/Administração:**

Diluição: para doses  $\leq$  90 mg, diluir em 250 mL SG 5%. Para doses  $>$  90 mg, diluir em 500 mL SG 5%.

Tempo de Infusão: por 60 minutos. O fabricante recomenda administrar a uma velocidade inicial de 1 mg/min para minimizar o risco de reações infusionais até que a ausência de uma reação tenha sido estabelecida, depois aumentar a velocidade de infusão até o término por 1 hora. Não administrar por vias IM ou subcutânea. Não infundir com filtros em linha.

Estabilidade: após diluição é de 24 horas TA ou 2 - 8°C. Não congelar. O congelamento pode afetar medicamentos lipossomais de modo adverso; no entanto, o congelamento de curto prazo ( $<$  1 mês) parece não ter efeito deletério.

**Potencial vesicante/irritante:** pode ser irritante.

**Reações Adversas:**

**$>$  10%**

Cardiovasculares: edema periférico;

Dermatológicas: alopecia, eritrodismestesia palmo-plantar ou síndrome mão-pé no câncer de ovário no sarcoma de Kaposi, rash cutâneo no câncer de ovário no sarcoma de Kaposi;

Gastrointestinais: estomatite, vômito, náusea, constipação, anorexia, diarreia, mucosite, dispepsia, obstrução intestinal;  
Hematológicas: mielossupressão, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia;  
Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, dorsalgia ou lombalgia;  
Respiratórias: faringite, dispneia;  
SNC: febre, cefaleia, dor;  
Miscelânea: infecção.

### **1 a 10%**

Auditivas: otalgia;  
Cardiovasculares: dor torácica, edema, hipotensão arterial, palidez, parada cardíaca, taquicardia, vasodilatação;  
Dermatológicas: ressecamento da pele, acne, alteração da cor da pele, dermatite (esfoliativa ou fúngica), equimose, furunculose, prurido, *rash* cutâneo maculopapular, *rash* cutâneo vesículo-bolhoso;  
Endócrinas e metabólicas: desidratação, hiperbilirrubinemia, hiperglicemia, hipocalcemia, hipocalemia, hiponatremia;  
Gastrointestinais: alteração do paladar, ascite, aumento do abdome, caquexia, disfagia, dispepsia, esofagite, flatulência, gengivite, glossite, íleo paralítico, perda de peso, sangramento retal, ulceração bucal, xerostomia;  
Geniturinárias: cistite, disúria, dor pélvica, incontinência urinária, ITU, leucorreia, monilíase vaginal, poliúria, sangramento vaginal, urgência miccional;  
Hematológicas: aumento do tempo de protrombina, hemólise;  
Hepáticas: aumento de ALT;  
Locais: tromboflebite;  
Neuromusculares e esqueléticas: parestesia, artralgia, fraturas patológicas, hipertonia, mialgia, neuralgia, neurite (periférica), neuropatia;  
Oculares: conjuntivite, ressecamento dos olhos, retinite;  
Renais: albuminúria, hematúria;  
Respiratórias: apneia, aumento da tosse, derrame pleural, epistaxe, pneumonia, rinite, sinusite;  
SNC: agitação, ansiedade, calafrios, confusão mental, depressão, insônia, labilidade emocional, sonolência, tontura, vertigem;  
Miscelânea: diaforese, monilíase, reação alérgica, reações relacionadas à infusão (7%; incluindo broncoespasmo, calafrios, cefaleia, constrição torácica, dispneia, edema facial, herpes simples ou zoster, hipotensão arterial, prurido, rubor).

### **< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)**

Abscesso, arritmia ventricular, asma, aumento de BUN, aumento de creatinina, aumento de desidrogenase láctica, bloqueio de ramo, cardiomegalia, cegueira, celulite, cetose, colangite esclerosante, colite, criptococose, crises convulsivas, defeito do campo visual, derrame pericárdico, derrame pleural, diabete *mellitus*, dor no local da injeção, enxaqueca, eritema multiforme, eritema nodoso, eosinofilia, ganho de peso, glicosúria, hematúria, hemiplegia, hemorragia, hemorragia no local da injeção, hepatite, hepatoesplenomegalia, hipercalemia, hipercalemia, hipernatremia, hiperuricemia, hiperventilação, hipocinesia, hipofosfatemia, hipoglicemia, hipolipidemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipoproteinemia, hipotermia, icterícia, insuficiência hepática, insuficiência renal, lesão por radiação, linfadenopatia, linfangite, miosite, necrose cutânea, neurite óptica, oftalmalgia, ostealgia, otite média, palpitação, pancreatite, parada cardíaca, petéquias, pneumotórax, reação anafilática ou anafilactoide, redução de tromboplastina, seps, síncope, síndrome cerebral aguda, síndrome similar

à gripe, tromboflebite, trombose, úlcera cutânea, urticária, visão anormal, zumbido.

### Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de doxorrubicina lipossomal com natalizumabe e vacinas (BCG e vírus vivos). A doxorrubicina lipossomal pode aumentar os níveis e efeitos de leflunomida, natalizumabe, substratos da CYP2B6, vacinas de vírus vivos e zidovudina. Os níveis e efeitos da doxorrubicina lipossomal podem ser aumentados por bevacizumabe, darunavir, dasatinibe, derivados do teixo, trastuzumabe e inibidores fortes e moderados das CYP2D6 e CYP3A4. A doxorrubicina lipossomal pode reduzir os níveis e efeitos de estavudina, glicosídeos cardíacos, vacinas (BCG, vírus vivos e vírus inativados) e zidovudina. Os níveis e efeitos da doxorrubicina lipossomal podem ser reduzidos por alfapreginterferona 2b, glicosídeos cardíacos, deferasiroxi, equinácea e indutores fortes CYP3A4. Evitar uso de etanol devido à irritação GI. Evitar uso de erva-de-são-jão devido à diminuição dos níveis doxorrubicina lipossomal.

### Ajuste de Dose na Insuficiência Hepática:

Ajustar a dose de doxorrubicina lipossomal caso:

AST/ALT 2 - 3 vezes o limite normal superior: administrar 75% da dose.

AST/ALT > 3 vezes o limite normal superior ou bilirrubinas séricas de 1, 2 - 3 mg/dL (20 - 51 µmol/L): administrar metade da dose.

Bilirrubinas séricas de 3,1 - 5 mg/dL (51 - 85 µmol/L): administrar 25% da dose.

Bilirrubinas séricas > 5 mg/dL (85 µmol/L): não administrar.

## Diretivas de Modificação da Dose Recomendada

### Grau de toxicidade

### Ajuste da dose

#### SÍNDROME MÃO-PÉ

**1**

Eritema leve, edema ou descamação, não interferindo nas atividades diárias.

Readministrar, exceto se o paciente apresentou toxicidade prévia de grau 3 ou 4. Nesse caso, retardar por até 2 semanas e diminuir a dose em 25%; retornar ao intervalo de administração original.

**2**

Eritema, descamação ou edema que interferem, mas não impedem, atividades físicas normais; pequenas vesículas ou ulcerações com menos de 2 cm de diâmetro.

Retardar a administração por 2 semanas ou até a toxicidade diminuir para grau 0-1. Se não ocorrer resolução após 2 semanas, a doxorrubicina lipossomal deve ser suspensa. Caso não tenha ocorrido síndrome mão-pé de grau 3-4, continuar o tratamento com a mesma dose e o mesmo intervalo de administração. Se houver ocorrido síndrome mão-pé de grau 3-4, continuar com o mesmo intervalo de administração, mas diminuir a dose em 25%.

**3**

Vesiculação, ulceração ou edema que interferem na marcha ou nas atividades diárias normais; não consegue utilizar vestimentas comuns.

Retardar a administração por 2 semanas ou até a toxicidade diminuir para grau 0-1. Diminuir a dose em 25% e retornar ao intervalo de administração original; se não ocorrer resolução após 2 semanas, a doxorrubicina lipossomal deve ser suspensa.

**4**

Processo difuso ou local, causando complicações infecciosas, confinamento ao leito ou hospitalização.

Retardar a administração por 2 semanas ou até a toxicidade diminuir para grau 0-1. Diminuir a dose em 25% e retornar ao intervalo de administração original; se não ocorrer resolução após 2 semanas, a doxorrubicina lipossomal deve ser suspensa.

## Diretivas de Modificação da Dose Recomendada

Grau de toxicidade	Ajuste da dose
--------------------	----------------

### ESTOMATITE

<b>1</b> Úlceras indolores, eritema e sensibilidade leve.	Readministrar, exceto se o paciente apresentou toxicidade prévia de grau 3 ou 4. Nesse caso, retardar por até 2 semanas e diminuir a dose em 25%. Retornar ao intervalo de administração original.
<b>2</b> Eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue comer.	Retardar a administração por 2 semanas ou até a toxicidade diminuir para grau 0-1. Se não ocorrer resolução após 2 semanas, a doxorrubicina lipossomal deve ser suspensa. Caso não tenha ocorrido síndrome mão-pé de grau 3-4, continuar o tratamento com a mesma dose e o mesmo intervalo de administração. Se houver ocorrido síndrome mão-pé de grau 3-4, continuar com o mesmo intervalo de administração, mas diminuir a dose em 25%
<b>3</b> Eritema doloroso, edema ou úlceras, mas não consegue comer.	Retardar a administração por 2 semanas ou até a toxicidade diminuir para grau 0-1. Diminuir a dose em 25% e retornar ao intervalo de administração original; se não ocorrer resolução após 2 semanas, a doxorrubicina lipossomal deve ser suspensa.
<b>4</b> Requer suporte parenteral ou enteral.	Retardar a administração por 2 semanas ou até a toxicidade diminuir para grau 0-1. Diminuir a dose em 25% e retornar ao intervalo de administração original; se não ocorrer resolução após 2 semanas, a doxorrubicina lipossomal deve ser suspensa.

### Toxicidade Hematológica

Grau	Contagem absoluta de neutrófilos	Plaquetas	Modificação
<b>1</b>	1.500-1.900	75.000-150.000	Retomar o tratamento sem redução da dose.
<b>2</b>	1.000-< 1.500	50.000-< 75.000	Aguardar até a contagem absoluta de neutrófilos ser $\geq 1.500$ e a contagem de plaquetas ser $\geq 75.000$ ; readministrar sem redução da dose.

### SÍNDROME MÃO-PÉ

<b>1</b> Eritema leve, edema ou descamação, não interferindo nas atividades diárias.			Readministrar, exceto se o paciente apresentou toxicidade prévia de grau 3 ou 4. Nesse caso, retardar por até 2 semanas e diminuir a dose em 25%; retornar ao intervalo de administração original.
<b>3</b>	500-999	25.000-< 50.000	Aguardar até a contagem absoluta de neutrófilos ser $\geq 1.500$ e a contagem de plaquetas ser $\geq 75.000$ ; readministrar sem redução da dose.
<b>4</b>	< 500	< 25.000	Aguardar até a contagem absoluta de neutrófilos ser $\geq 1.500$ e a contagem de plaquetas ser $\geq 75.000$ ; readministrar com uma redução de 25% da dose ou continuar com a dose total com suporte de citocina.

### Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial e contagem plaquetária, provas de função hepática. A função cardíaca deve ser atentamente monitorizada; a ecocardiografia e a cintilografia com FEVE podem ser utilizadas durante a terapia. A biópsia endomiocárdica é o teste mais definitivo para a lesão miocárdica causada por antraciclina.

### Conduta Nutricional:

**Mucosite ou estomatite:** evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Anorexia:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Constipação/obstipação:** consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente nos intervalos das refeições para auxiliar no funcionamento intestinal.

**Neutropenia:** redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

**Anemia:** aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

## EPIRRUBICINA

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, antraciclina.

**Sinônimos:** cloridrato de epirrubicina, cloridrato de pidorrubicina.

**Apresentação Comercial:** Farmorrubicina 10 mg e 50 mg frasco-ampola injetável

**Indicações:** terapia adjuvante do câncer de mama primário.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não-recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** moderado (30 - 90%).

**Pré-medicação:**

No D1: ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, ou palonosetrona 0,25 mg, IV, ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1mg), IV e dexametasona 12 mg, IV. No D2 e D3: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitant 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

**Preparo/Administração:**

Reconstituição: reconstituir com água estéril para injeção ou SF (2 mg/mL).

Diluição: diluir em 50 - 250 mL de SF ou SG 5%.

Tempo de Infusão: ao longo de 15 - 20 minutos ou pela via IV lenta (para doses menores, devido à modificação da dose ou à disfunção orgânica), ao longo de 3 - 10 minutos.

Estabilidade: após reconstituição e diluição é de 24 horas 2 - 8°C.

**Potencial vesicante/irritante:** vesicante.

**Reações Adversas:**

Porcentagens relacionadas como parte de uma combinação de esquemas quimioterápicos.

**> 10%**

Dermatológicas: alopecia;

Endócrinas e metabólicas: amenorreia, fogachos;

Gastrointestinais: náusea ou vômito, mucosite, diarreia;

Hematológicas: leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia;

Locais: reações no local da injeção;

Oculares: conjuntivite;

SNC: letargia;

Miscelânea: infecção.

**1 a 10%**

Cardiovasculares: ICC, redução da FEVE; dose cumulativa máxima recomendada: 900 mg/m<sup>2</sup>;

Dermatológicas: rash cutâneo, alterações cutâneas;

Gastrointestinais: anorexia;

Hematológicas: febre neutropênica;

SNC: febre.

**< 1% (relatos após colocação no mercado ou de caso, e/ou frequência não definida)**

Alterações inespecíficas da onda ST-T, anafilaxia, anormalidades eletrocardiográficas, aumento de transaminases, bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo, bradicardia, contrações ventriculares prematuras, embolia pulmonar, fotossensibilidade, hiperpigmentação cutânea e ungueal, hipersensibilidade, hipersensibilidade na pele irradiada, leucemia linfóide aguda, leucemia mielógena aguda (0,3% em 3 anos, 0,5% em 5 anos, 0,6% em 8 anos), menopausa prematura, miocardiopatia, síndrome mielodisplástica, taquiarritmias, taquicardia sinusal, taquicardia ventricular, tromboembolia, tromboflebite, urticária.

**Interações Medicamentosas:**

A cimetidina aumenta os níveis da epirrubicina. Os efeitos cardiotoxicos da epirrubicina podem ser aumentados por bevacizumabe e trastuzumabe. Evitar uso de etanol devido à irritação GI. Pacientes com tumores dependentes de estrogênios devem evitar uso de cimífuga e angélica chinesa.

#### **Ajuste de Dose na Toxicidade:**

Retardar a dose do dia 1 até a contagem de plaquetas ser  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , a contagem absoluta de neutrófilos ser  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  e toxicidades não-hematológicas serem de grau 1 ou inferior.

Reduzir a dose do dia 1 nos ciclos subsequentes para 75% da dose prévia do dia 1, se o paciente apresentar nadir da contagem plaquetária  $< 50.000/\text{mm}^3$ , contagem absoluta de neutrófilos  $< 250/\text{mm}^3$ , febre neutropênica ou toxicidade não-hematológica grau 3 ou 4 durante o ciclo prévio.

Para doses divididas (dias 1 e 8), reduzir a dose do dia 8 para 75% da dose do dia 1 se a contagem plaquetária for de  $75.000 - 100.000/\text{mm}^3$  e a contagem absoluta de neutrófilos for de  $1.000 - 1.499/\text{mm}^3$ ; omitir a dose do dia 8 se a contagem plaquetária for  $< 75.000/\text{mm}^3$ , a contagem absoluta de neutrófilos for  $< 1.000/\text{mm}^3$  ou a toxicidade não-hematológica for de grau 3 ou 4.

Ajuste da dose na disfunção da medula óssea: pacientes em tratamento pesado, pacientes com depressão da medula óssea preexistente ou infiltração neoplásica da medula óssea: doses iniciais menores ( $75 - 90 \text{ mg/m}^2$ ) devem ser consideradas.

Idosos: observou-se que o clearance plasmático de epirrubicina em pacientes idosas reduziu em 35%. Embora a redução da dose inicial não seja especificamente recomendada, deve-se tomar um cuidado particular na monitorização da toxicidade e no ajuste subsequente da dose em pacientes idosas (particularmente mulheres acima de 70 anos de idade).

#### **Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:**

Para comprometimento renal grave (creatinina sérica  $> 5 \text{ mg/dL}$ ): doses menores devem ser consideradas.

#### **Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática**

Para comprometimento hepático grave, o uso é contraindicado.

Bilirrubinas de  $1,2 - 3 \text{ mg/dL}$  ou AST de  $2 - 4$  vezes o limite normal superior: 50% da dose inicial recomendada.

Bilirrubinas  $> 3 \text{ mg/dL}$  ou AST  $> 4$  vezes o limite normal superior: 25% da dose inicial recomendada.

#### **Monitorização:**

Monitorizar o local da injeção durante a infusão para um possível extravasamento ou reações locais; hemograma com contagem diferencial e contagem plaquetária, provas de função hepática, função renal, ECG e fração de ejeção ventricular esquerda. Durante a terapia, observar o potencial cardiotoxico com a ecocardiografia e a cintilografia com fração de ejeção ventricular (pacientes com altas doses cumulativas).

#### **Conduta Nutricional:**

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Mucosite:** evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito

fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Neutropenia:** redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

**Anemia:** aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

## ERIBULINA

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, inibidor mitótico.

**Apresentação Comercial:** Haleven 1 mg/2 mL (0,5 mg/mL) / frasco ampola.

**Indicações:** câncer de mama metastático.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** baixo (10 - 30%).

**Pré-medicação:**

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida\*

10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

**Preparo/Administração:**

Diluição: pode ser administrado sem diluição ou diluído em 100 mL de SF. Homogeneizar invertendo a bolsa delicadamente.

Estabilidade: pode ser armazenado por até 24 horas sob refrigeração (4°C) ou por 4 horas em temperatura ambiente (incluindo o tempo da preparação).

Tempo de Infusão: IV durante 2 a 5 minutos. Não administrar com dextrose.

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

**Reações Adversas:**

> 10%

Sistema Nervoso Central: dor de cabeça, neutropenia periférica, astenia/fatiga, pirexia;

Dermatológicas: alopecia;

Gastrointestinais: náusea, diarreia, vômito, constipação, diminuição do apetite;

Hematológicas: neutropenia, anemia, leucopenia;  
Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, mialgia.

### **1 a 10%**

Cardiovasculares: taquicardia, edema periférico, eritrose;

Sistema Nervoso Central: hipoestesia, tonturas, insônia, depressão, dispneia, desordem, letargia, vertigem;

Dermatológicas: pele ressecada, *rash*;

Endócrinas e metabólicas: hipomagnesemia, hiperglicemia, hipocalemia, hipofosfatemia, hiper-hidrose;

Hepáticas: aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase;

Gastrointestinais: desidratação, dor abdominal, estomatite, boca seca, refluxo gastroesofágico, ulceração da boca, distensão abdominal, disgeusia, candidíase oral, dispepsia;

Hematológicas: neutropenia febril, trombocitopenia, linfopenia;

Geniturinárias: infecção do trato urinário, prurido prego;

Neuromusculares e esqueléticas: espasmos musculares, dor musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética, dor nas extremidades, fraqueza muscular, dor, dor óssea, dor nas costas, dor no peito, dor orofaríngea, calafrios;

Respiratórias: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, rinite, tosse, epistaxe, rinorreia;

Oculares: lacrimejamento aumentado, conjuntivite;

Miscelâneas: síndrome do pé-mão, suores noturnos.

### **< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)**

Cardiovascular: angioedema, trombose venosa profunda;

Sistema Nervoso Central: piroxia;

Hematológicas: sepse neutropeniaca;

Geniturinárias: disúria;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, mialgia;

Respiratórias: pneumonia, embolia pulmonar, doença intersticial pulmonar;

Renal: insuficiência proteinúrica, hematórica, hiperbilirrubemia;

Miscelâneas: herpes zoster.

### **Interações Medicamentosas:**

Não há interações significativas conhecidas envolvendo aumento e redução no efeito.

### **Ajuste de Dose na Insuficiência Hepática:**

Pacientes com insuficiência hepática leve devem ter a dose reduzida para 1,1mg/m<sup>2</sup> e pacientes com insuficiência hepática moderada a dose deve ser reduzida para 0,7 mg/m<sup>2</sup>. Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática grave.

### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:**

Não há estudos de farmacocinética em pacientes com insuficiência renal, porém dados disponíveis sugerem que a posologia não precisa ser ajustada na insuficiência renal leve (depuração de creatinina 50 - 80 mL/min). Na insuficiência renal moderada (depuração de creatinina 30 - 50 mL/min) deve-se administrar uma dose inicial baixa de 1,1mg/m<sup>2</sup>.

### **Ajuste de Dose em Toxicidade**

Toxicidade hematológica ou não hematológica grau 3 ou 4:

Não administrar no D1 ou D8: contagem absoluta de neutrófilos (ANC) < 1.000/mm<sup>3</sup>, contagem de plaquetas < 75.000/mm<sup>3</sup>, ou se grau 3 ou 4 de toxicidade não-hematológica ocorrer; no D8 a dose pode ser realizada por no máximo

por 1 semana; se não melhorar para grau 2 ou menos em 15 dias, omitir a dose; se a toxicidade aumentar para grau 2 ou menos no D15, reduzir a dose permanentemente para 1,1 mg/m<sup>2</sup> quando ANC < 500/mm<sup>3</sup> por mais de 7 dias ou ANC < 1.000/mm<sup>3</sup> com febre ou infecção, contagem de plaquetas < 25.000/mm<sup>3</sup> ou < 50.000/mm<sup>3</sup> exigir transfusão, em qualquer toxicidade não-hematológica grau 3 ou 4, ou se no D8 a dose foi mantida ou atrasada no ciclo anterior para toxicidade. Se ocorrer eventos que exijam a redução permanente da dose enquanto recebia 1,1 mg/m<sup>2</sup>, reduzir a dose para 0,7 mg/m<sup>2</sup>; se ocorrer eventos que exijam a redução permanente da dose enquanto recebia 0,7 mg/m<sup>2</sup>, interromper o tratamento.

#### **Monitorização:**

Hemograma completo antes de cada dose, eletrocardiograma (pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias), monitoriza níveis séricos de potássio e magnésio e neuropatia sensorial periférica antes de cada dose.

#### **Conduta Nutricional:**

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequenas quantidades, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Constipação/obstipação:** consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

**Anorexia ou perda de peso:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Neutropenia:** redobrar os cuidados com a higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; as frutas e hortaliças devem ser lavadas em água corrente, e colocadas em imersa em solução desinfetante com hipoclorito; em alguns casos, é necessário restringir alimentos crus.

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

## **ERLOTINIBE**

**Categoria Terapêutica:** agente antineoplásico, inibidor da tirosinaquinase; inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico.

**Sinônimos:** cloridrato de erlotinibe.

**Apresentação Comercial:** Tarceva 25 mg, 100 mg e 150 mg/comprimido.

**Indicações:** tratamento do câncer pulmonar de células não-pequenas; câncer de pâncreas (terapia de primeira linha em combinação com gencitabina).

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo a baixo.

**Pré-medicação:**

Se necessário:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

### **Preparo/Administração:**

O fabricante recomenda a administração com o estômago vazio (pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após a ingestão de alimentos), apesar de reduzir a absorção do medicamento em aproximadamente 40%. A administração após as refeições leva à absorção de quase 100%.

Estabilidade: armazenar em TA.

### **Reações Adversas:**

As porcentagens apresentadas referem-se à monoterapia; a frequência de eventos adversos com a quimioterapia combinada (gencitabina) é apresentada quando aplicável.

#### **> 10%**

Cardiovasculares: edema;

Dermatológicas: *rash* cutâneo acneiforme, prurido, ressecamento da pele, eritema alopecia;

Gastrointestinais: diarreia, anorexia, náusea, vômito, mucosite, estomatite, xerostomia, dor, flatulência, constipação, dispepsia, disfagia, perda de peso, paladar anormal, dor abdominal;

Hepáticas: aumento de ALT, aumento de AST, hiperbilirrubinemia;

Neuromusculares e esqueléticas: ostealgia, mialgia, artralgia, neuropatia, rigidez parestesia;

Oculares: conjuntivite, cerato conjuntivite seca;

Respiratórias: dispneia, tosse;

SNC: fadiga, pirexia, ansiedade, cefaleia, depressão, tontura, insônia;

Miscelânea: infecção.

#### **1 a 10%**

Cardiovasculares (relatadas com a quimioterapia combinada): trombose venosa profunda, arritmias, AVCs (incluindo hemorragia cerebral), infarto do miocárdio, isquemia miocárdica, síncope;

Gastrointestinais (relatadas com a quimioterapia combinada): íleo paralítico, pancreatite;

Hematológicas (relatadas com a quimioterapia combinada): anemia hemolítica, anemia hemolítica microangiopática com trombocitopenia;

Oculares: ceratite;

Renais (relatadas com a quimioterapia combinada): insuficiência renal;

Respiratórias: pneumonite.

#### **< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)**

bronquiolite, epistaxe, fibrose pulmonar, gastrite, hematêmese, hematoquezia, hemorragia GI, infiltrados pulmonares, insuficiência renal aguda, melena, pneumopatia intersticial, *rash* cutâneo (acneiforme; escasso antes do campo radioativo), sangramento GI, sangramento da úlcera péptica, ulcerações corneanas, úlceras duodenais.

### **Interações Medicamentosas:**

O cetoconazol e inibidores da CYP3A4 como antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinibe, inibidores da protease, isoniazida, nefazodona, nicardipino, propofol, quinidina, telitromicina e verapamil podem

aumentar os níveis e efeitos do erlotinibe. Rifamicina e indutores da CYP3A4 como aminoglutetimida, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, nafcilina e nevirapina, podem diminuir os níveis e efeitos do erlotinibe. O erlotinibe pode reduzir a absorção de comprimidos de digoxina. Evitar uso de erva-de-são-joão devido ao risco de aumentar o metabolismo e diminuir a concentração do erlotinibe. Alimentos aumentam a biodisponibilidade do erlotinibe.

**Nota:** é mais provável que reduções da dose sejam necessárias quando o erlotinibe é administrado concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A4. A redução da dose, quando necessária, deve ser realizada com reduções de 50 mg. Igualmente, os indutores da CYP3A4 podem exigir aumento da dose; doses > 150 mg/dia devem ser consideradas com a rifamicina (ver Interações Medicamentosas para exemplos de inibidores e indutores da CYP3A4).

#### **Ajuste da Dose na Toxicidade:**

Pacientes apresentando diarreia mal tolerada ou reação cutânea intensa podem ser beneficiados com uma breve interrupção da terapia. Pacientes apresentando início agudo (ou piora) de sintomas pulmonares devem ter a terapia suspensa e a doença pulmonar intersticial induzida por medicamento deve ser avaliada.

#### **Ajuste da Dose na Insuficiência Renal:**

Nenhum ajuste se faz necessário na insuficiência renal.

#### **Ajuste da Dose na Insuficiência Hepática:**

Deve-se considerar a redução da dose ou a interrupção do tratamento quando ocorrerem alterações graves na função hepática.

#### **Monitorização:**

Controle periódico de provas de função hepática (ocorrência de aumento assintomático de enzimas hepáticas).

#### **Conduta Nutricional:**

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Anorexia, Perda de peso e Alteração no paladar:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Mucosite ou estomatite:** evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Constipação/obstipação:** consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

**Xerostomia:** estimular o consumo de bebidas cítricas, de goma de mascar

e balas de limão; líquidos às refeições e nos horários intermediários. Consumir preparações com molhos, caldos e sopas.

**Flatulência:** evitar o consumo de alimentos fermentativos como: feijão, lentilha, grão de bico e ervilha, couve-flor, couve-de-bruxelas, brócolis, repolho, batata-doce, ovo cozido, açúcar e doces concentrados em excesso, bebidas gaseificadas e leite (derivados) em excesso.

## ESTRAMUSTINA

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, hormônio, agente alquilante, estrógeno, mostarda nitrogenada.

**Sinônimos:** fosfato de estramustina, fosfato sódico de estramustina.

**Apresentação Comercial:** Emcyt 140 mg/cápsula.

**Indicações:** tratamento paliativo de carcinoma prostático.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** moderado a alto.

**Pré-medicação:**

Granisetrona 2 mg, VO, diariamente ou 1 mg, VO, 2 vezes ao dia, ou ondansetrona 16 - 24 mg, VO, dia.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

**Preparo/Administração:**

Administrar a cápsula ao menos uma hora antes ou duas horas após as refeições. A ingestão da cápsula deve ser feita com água. Estramustina não deve ser administrada com leite ou derivados, alimentos ricos em cálcio ou outros medicamentos.

Estabilidade: armazenar entre 2 - 8°C. As cápsulas podem ser armazenadas em TA por até 24 - 48h sem ter a eficácia afetada.

**Reações Adversas:**

**> 10%**

Cardiovasculares: edema;

Endócrinas e metabólicas: ginecomastia, sensibilidade mamária, libido diminuída;

Gastrointestinais: náusea, diarreia, incômodo gastrointestinal;

Hepáticas: LDH aumentada, AST aumentada;

Respiratórias: dispneia.

**1 a 10%**

Cardiovasculares: falência congestiva cardíaca, infarto do miocárdio, acidente cerebrovascular, dor torácica, rubor;

SNC: letargia, insônia, labilidade emocional, ansiedade, dor de cabeça;

Dermatológicas: hematomas, prurido, pele seca, afinamento de cabelo, erupções cutâneas, descamação da pele;

Gastrointestinais: anorexia, flatulência, garganta queimando, sangramento gastrointestinal, sede, vômito;

Hematológicas: leucopenia, trombocitopenia;

Hepáticas: bilirrubina aumentada;

Locais: tromboflebite;

Neuromusculares e esqueléticas: câimbras nas pernas;

Oftálmicas: lacrimação;

Respiratória: embolia pulmonar, desobstrução do trato respiratório superior, rouquidão.

**< 1% não frequente ou de frequência indefinida**

Reações alérgicas, angioedema, isquemia cerebrovascular, isquemia coronariana, diminuição da tolerância à glicose, hipercalcemia, impotência, trombose venosa.

**Interações Medicamentosas:**

Antiácidos contendo cálcio ou sais de cálcio podem diminuir a absorção da estramustina. Os níveis séricos de estramustina podem decrescer caso houver ingestão concomitante de laticínios, suplementos de cálcio e vitaminas contendo cálcio.

**Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

**Monitorização:**

Cálcio sérico, provas de função hepática e pressão sanguínea.

**Conduta Nutricional:**

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

## ESTREPTOZOCINA

**Categoria Terapêutica:** antibiótico, antineoplásico.

**Apresentação Comercial:** Zanosar 1000 mg/frasco-ampola injetável.

**Indicações:** tumores pancreáticos endócrinos e exócrinos.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** presente no leite materno/contraindicado.

**Posologia:** consultar protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** alto (> 90%).

**Pré-medicação:**

Ondansetrona 8 - 16 mg (máx. 32 mg/dia), IV, no D1 ou palonosetrona 0,25 mg, IV, no D1 ou granisetrona 1 mg, VO ou 0,01 mg/kg (máx. 1 mg), IV, D1.

Dexametasona 12 mg, IV ou VO, no D1 e dexametasona 8 mg, VO, no D2 a D4.

Aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e aprepitanto 80 mg, VO, no D2 e D3.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

**Preparo/Administração:**

Reconstituição: reconstituir com 9,5 mL de AD, SF ou SG 5% (100 mg/mL).

Diluição: diluir em SG 5% ou SF.

Tempo de Infusão: infusão curta (30 - 60 minutos) ou ao longo de 6 horas. Pode ser administrada via IV *push*. Pode ser administrado por injeção rápida ou infusão prolongada, não é ativa oralmente. Também pode ser administrada intra-arterialmente, mas não é recomendada mediante a possibilidade de que

efeitos adversos renais possam aparecer mais rapidamente devido a esta taxa de administração.

Estabilidade: após reconstituição e diluição é estável por 48 horas TA ou 96 horas, 2 - 8°C.

**Potencial vesicante/irritante:** vesicante.

Pré-hidratar com um a dois litros de volume antes da infusão para evitar nefrotoxicidade.

**Reações Adversas:**

**>10%**

Gastrointestinais: náusea e vômito;

Hepáticas: aumento de LFTs (função hepática);

Renais: aumento do BUN, diminuição do Clcr, hipofosfatemia, nefrotoxicidade, proteinúria, disfunção renal, acidose tubular renal;

Miscelânea: hipoalbuminemia.

**1 a 10%**

Endócrinas e metabólicas: hipoglicemia;

Gastrointestinais: diarreia;

Locais: dor no local da injeção.

**<1%**

Confusão, letargia, depressão, leucopenia, trombocitopenia, disfunção hepática, malignidade secundária. Mielosupressão: leucócitos e plaquetas. Início: 7 dias, nadir: 14 dias, recuperação: 21 dias.

**Interações Medicamentosas:**

Estreptozocina não deve ser administrada com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. A fenitoína parece proteger as células beta do pâncreas dos efeitos citotóxicos da estreptozocina; o uso com estreptozocina deve ser evitado em pacientes sendo tratados com tumores pancreáticos. A toxicidade da doxorubicina pode aumentar com o uso concomitante de estreptozocina.

**Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:**

Caso ClCr esteja entre 10 - 50 mL/min, deve-se administrar 75% da dose. Caso ClCr seja < 10 mL/min, deve-se administrar 25 a 50% da dose.

**Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:**

No caso de comprometimento hepático, não há necessidade de ajuste.

**Monitorização:**

Monitorizar atentamente a função renal.

**Conduta Nutricional**

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

## ETOPOSÍDEO

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, derivado da podofilotoxina.

**Sinônimos:** epipodofilotoxina, VP - 16.

**Apresentação Comercial:** Vepesid 100 mg/5 mL frasco-ampola injetável.

**Indicações:** tratamento de tumores testiculares refratários, tratamento do câncer de pulmão de células pequenas.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** presente no leite materno/contraindicada.

**Posologia:** consultar protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** baixo (10 - 30%).

**Pré-medicação:**

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

**Preparo/Administração:**

Diluição: com SG 5% ou SF (0,2 a 0,4 mg/mL).

Estabilidade: em frasco de polivinilcloreto (PVC), após diluição é de 96 horas TA para concentrações de 0,2 mg/mL e de 24 horas TA para concentrações de 0,4 mg/mL. Pode ocorrer precipitação com concentrações > 0,4 mg/mL.

Tempo de Infusão: sob a forma de bôlus (45 - 60 minutos) ou de infusão contínua de 24 horas. Doses mais baixas devem ser administradas por IV secundária por, no mínimo, 30 minutos para minimizar o risco de reações hipotensivas. Doses altas, em que a diluição  $\leq$  0,4 mg/mL não for possível, deve-se considerar a infusão lenta do medicamento não diluído pela infusão de SF, SG 5% ou SGF que estiver em curso ou utilizar o fosfato de etoposídeo.

Estabilidade: soluções diluídas apresentam estabilidade dependente da concentração; soluções mais concentradas possuem tempo menor de estabilidade. Pode ocorrer precipitação com concentrações > 0,4 mg/mL. Em TA, após diluição em SG5% ou SF, em frasco de polivinilcloreto (PVC), a concentração de 0,2 mg/mL e 0,4 mg/mL são estáveis por 96 horas e 24 horas respectivamente. A injeção de etoposídeo, diluída a 10 mg/mL em SF para administração VO, pode ser armazenada por 22 dias em seringas plásticas orais em TA. Misturar com suco de laranja, maçã ou com limonada em uma concentração  $\leq$  0,4 mg/mL e utilizá-la em até 3 horas.

**Potencial vesicante/irritante:** irritante.

**Nota:** soluções de etoposídeo de 0,1 - 0,4 mg/mL podem ser filtradas através de um filtro de 0,22 micron sem que ocorra dano ao filtro ou perda importante do medicamento.

Apenas no transplante de medula óssea (TMO): a formulação de etoposídeo contém 30,3% de etanol (v/v), onde 2,4 mg/m<sup>2</sup> de etoposídeo liberam 45 g/m<sup>2</sup> IV de etanol. Os efeitos adversos podem aumentar com a administração de etoposídeo em pacientes com clearance da creatinina reduzido.

**Reações Adversas:**

**> 10%**

Dermatológicas: alopecia;

Endócrinas e metabólicas: insuficiência ovariana, amenorreia;

Gastrointestinais: náusea ou vômito, anorexia, diarreia, mucosite ou esofagite (com altas doses);

Hematológicas: leucopenia, trombocitopenia, anemia.

**1 a 10%**

Cardiovasculares: hipotensão arterial;

Gastrointestinais: estomatite, dor abdominal;

Hepáticas: hepatotoxicidade;

Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica;

Miscelânea: reação anafilática (infusão IV: incluindo calafrios, febre, taquicardia,

broncoespasmo, dispneia).

### < 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Acidose metabólica, alteração do paladar, apneia associada à hipersensibilidade, cefaleia, cegueira (passageira, cortical), cianose, ciclos anovulatórios, constipação, crises convulsivas, diaforese, disfagia, dorsoalgia ou lombalgia, edema facial, edema lingual, eritema, extravasamento (induração, necrose, edema), fadiga, febre, fibrose pulmonar, fraqueza, hepatite, hepatotoxicidade, hiperpigmentação, hipersensibilidade, hipersensibilidade da pele irradiada, hipomenorrea, ICC, infarto do miocárdio, laringoespasmo, mal-estar, necrólise epidérmica tóxica, neurite óptica, perivasculite, pneumonite intersticial, prurido, *rash* cutâneo, *rash* cutâneo maculopapular, síndrome de Stevens-Johnson, sonolência, taquicardia, tosse, tromboflebite, urticária.

### Transplante de medula óssea (TMO):

Cardiovasculares: hipotensão arterial (relacionada à infusão).

Dermatológicas: alopecia, lesões cutâneas que parecem a síndrome de Stevens-Johnson.

Endócrinas e metabólicas: acidose metabólica.

Gastrointestinais: mucosite, náusea e vômito graves.

Hepáticas: hepatite.

Miscelânea: intoxicação por etanol, processos malignos secundários.

### Interações Medicamentosas:

Evitar o uso concomitante de etoposídeo com natalizumabe e vacinas de vírus vivos. O etoposídeo pode aumentar os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, leflunomida, natalizumabe e vacinas de vírus vivos. Os níveis e efeitos do etoposídeo podem ser aumentados por ciclosporina, dasatinibe, inibidores fortes e moderados da CYP3A4, trastuzumabe e inibidores da glicoproteína P. O etoposídeo pode reduzir os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K e vacinas de vírus inativados. Os níveis e efeitos do etoposídeo podem ser reduzidos por barbituratos, deferasirox, equinácia, fenitoína, indutores fortes da CYP3A4 e indutores da glicoproteína P. Evitar uso de etanol devido à irritação GI. Evitar uso concomitante de erva-de-são-joão devido à redução dos níveis de etoposídeo.

### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

A bula aprovada pela FDA recomenda administrar 75% da dose caso Clcr for entre 15 - 50 mL/min e considerar maiores reduções da dose caso Clcr for < 15 mL/min. Alguns médicos recomendam a administração de 75% e 50% da dose em casos de Clcr entre 10 - 50 mL/min e Clcr < 10 mL/min, respectivamente. Para casos de hemodiálise e diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), deve-se administrar metade da dose em crianças, porém em adultos não se faz necessária dose suplementar. Em caso de terapia de substituição renal contínua, deve-se administrar 75% da dose tanto em crianças como adultos (Arnoff, 2007). Outro protocolo de ajuste a ser adotado é: se Clcr for de 46 - 60 mL/min, administrar 85% da dose; se Clcr for de 31 - 45 mL/min, administrar 80% da dose; e se Clcr for < 10 mL/min, administrar 75% da dose (Kintzel, 1995).

### Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

A bula aprovada pela FDA não contém diretrizes para o ajuste da dose no caso de comprometimento hepático. Alguns médicos recomendam a administração da metade da dose caso: bilirrubinas forem de 1,5 - 3 mg/dL ou AST > 3 vezes o limite normal superior (Floyd, 2006); bilirrubinas forem de 1,5 - 3 mg/dL ou AST ou ALT > 180 unidades/L (King, 2001); bilirrubinas forem de 1,5 - 3 mg/dL ou AST > 180 unidades/L (Koren, 1992). Outro protocolo a ser considerado é

se caso as bilirrubinas variarem de 1,5 - 3 mg/dL ou AST de 60 - 180 unidades/L, deve-se administrar metade da dose e se bilirrubinas forem > 3 mg/dL ou AST > 180 unidades/L, evitar o uso de etoposídeo (Perry, 1982).

Donelli, 1998: a disfunção hepática pode reduzir o metabolismo e aumentar a toxicidade do etoposídeo. Doses IV normais de etoposídeo devem ser administradas a pacientes com disfunção hepática (reduções da dose podem acarretar concentrações subterapêuticas); entretanto, ter cuidado na disfunção hepática concomitante (grave) e na disfunção renal, uma vez que o clearance metabólico menor não pode ser compensado pelo clearance renal maior.

#### **Monitorização:**

Hemograma completo com contagem diferencial, contagem plaquetária e hemoglobina, sinais vitais (pressão arterial), bilirrubinas e provas de função renal.

#### **Conduta Nutricional:**

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Anorexia:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas e, incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Mucosite ou Esofagite:** evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

## **ETOPOSÍDEO (ORAL)**

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, derivado da podofilotoxina.

**Sinônimos:** epipodofilotoxina, VP - 16.

**Apresentação Comercial:** Vepesid 50 mg e 100 mg/cápsula.

**Indicações:** tratamento de tumores testiculares refratários; tratamento do câncer de pulmão de células pequenas; doença de Hodgkin; linfomas malignos (não-Hodgkin); leucemia aguda não-linfocítica.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** presente no leite materno/contraindicada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doenças.

**Potencial Emetogênico:** moderado a alto.

**Pré-medicação:**

Granisetrona 2 mg, VO, diariamente ou 1 mg, VO, 2 vezes ao dia, ou ondansetrona 16 - 24 mg, VO, dia.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

### **Preparo/Administração:**

As cápsulas devem ser administradas com o estômago vazio.

Doses  $\leq$  400 mg/dia devem ser administradas 1 vez ao dia; doses  $>$  400 mg devem ser divididas em 2 - 4 administrações. Quando necessário, a forma injetável pode ser utilizada para a administração oral.

Devido à má biodisponibilidade, as doses orais devem ter o dobro da quantidade contida na dose IV, arredondadas para o nível mais próximo de 50 mg, administradas 1 vez ao dia.

Estabilidade: armazenar em TA até a data de validade indicada na embalagem.

### **Reações Adversas:**

#### **>10%**

Hematológicas: leucopenia, trombocitopenia;

Gastrointestinais: náuseas e vômitos, anorexia;

Dermatológicas: alopecia.

#### **1 a 10%**

Hematológicas: leucopenia grave, trombocitopenia grave;

Gastrointestinais: estomatite, diarreia, mucosite/esofagite.

#### **<1%**

Reações alérgicas, pneumonia intersticial/fibrose pulmonar, vertigens (ocasionalmente relacionadas a reações alérgicas), toxicidade do sistema nervoso central (sonolência e fadiga), hepatotoxicidade, persistência de sabor, febre, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (um caso fatal foi relatado), erupções, pigmentação, prurido, urticária, dermatite semelhante à causada por radiações, dor abdominal, constipação, disfagia, astenia, indisposição, cegueira cortical temporária e neurite óptica.

Mielosupressão: nadir granulócitos: 7 a 14 dias, nadir de plaquetas 9 a 16 dias; recuperação 20 dias.

### **Interações Medicamentosas:**

Altas doses de ciclosporina (2 mcg/mL) administradas com etoposídeo oral levaram a um acréscimo de 80% na exposição do etoposídeo (AUC), com um decréscimo de 38% no clearance corpóreo total do etoposídeo quando comparado ao etoposídeo isolado.

### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

Caso Clcr  $>$  50 mL/min, a dose administrada deve ser mantida. Se Clcr variar de 15 - 50 mL/min, deve-se administrar 75% da dose. As doses subsequentes devem ser baseadas na tolerância do paciente e nos efeitos clínicos. Não há dados disponíveis em pacientes com Clcr  $<$ 15 mL/min, e redução adicional da dose deve ser considerada nesses pacientes.

### **Monitorização:**

O etoposídeo oral deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de varicela, herpes zoster, disfunções hepática e renal.

### **Conduta Nutricional:**

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Anorexia:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no

cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

## EXEMESTANO

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, inibidor esteroidal da aromatase, agente endócrino-metabólico.

**Apresentação Comercial:** Aromasin 25 mg/drágea (contém açúcar).

**Indicações:** tratamento adjuvante no câncer de mama em mulheres na pós-menopausa natural ou induzida, com receptor de estrogênio positivo ou desconhecido, com ou sem tratamento prévio de antiestrogênicos e/ou inibidores não-esteroides da aromatase ou progestagênios.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:** não é necessário.

**Preparo/Administração:**

Exemestano deve ser administrado preferencialmente após uma refeição.

Estabilidade: armazenar à TA, protegido da luz e umidade.

**Reações Adversas:**

**> 10%**

Cardiovasculares: hipertensão;  
SNC: fadiga, insônia, dor, dor de cabeça, depressão;  
Dermatológicas: hiperhidrose, alopecia;  
Endócrinas e metabólicas: fogachos;  
Gastrointestinais: náusea, dor abdominal;  
Hepáticas: aumento de fosfatase alcalina;  
Neuromusculares e esqueléticas: artralgia.

**1 a 10%**

Cardiovasculares: edema, eventos isquêmicos cardíacos (infarto do miocárdio, angina, isquemia do miocárdio), dor torácica;  
SNC: tontura, ansiedade, febre, confusão, hipoestesia;  
Dermatológicas: dermatite, coceira, erupção cutânea;  
Endócrinas e metabólicas: ganho de peso;  
Gastrointestinais: diarreia, vômito, anorexia, constipação, aumento de apetite, dispepsia;  
Geniturinárias: infecção do trato urinário;  
Hepáticas: bilirrubina aumentada;  
Neuromusculares e esqueléticas: dor nas costas, dor no membro, osteoartrite, fraqueza, osteoporose, fraturas patológicas, parestesia, síndrome do túnel do carpo;  
Oculares: distúrbios visuais;  
Renais: creatinina aumentada;  
Respiratórias: dispneia, tosse, bronquite, faringite, rinite, sinusite, infecção do trato respiratório superior;  
Miscelânea: sintomas parecidos com os da influenza, diaforese, linfodema, infecção.

**< 1%**

Falência cardíaca, hiperplasia endometrial, gama glutamil transferase aumentada,

neuropatia, osteocondrose, tromboembolismo, transaminases aumentadas, dedos trêmulos, pólipos uterinos.

#### **Interações Medicamentosas:**

Indutores da CYP3A4 podem decrescer os níveis e efeitos do exemestano, como, por exemplo, aminoglutetimida, carbamazepina, efavirenz, fosfenitoína, nafcilina, nevirapina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina e rifapentina. Exemestano tem seus níveis plasmáticos aumentados em 40% quando ingerido com alimentos gordurosos. Evitar consumo de erva-de-são-joão devido ao risco de redução dos níveis de exemestano. Evitar consumo de cimífuga e angélica chinesa em pacientes com tumores estrógeno-dependentes.

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:**

Quando usado com indutores potentes da CYP3A4 (rifampicina, fenitoína), administrar 50 mg de exemestano uma vez ao dia.

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:**

Não são necessários ajustes posológicos em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

#### **Monitorização:**

Densidade mineral óssea, anormalidades hematológicas (linfocitopenia).

#### **Conduta Nutricional:**

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

## FILGRASTIM

**Categoria Terapêutica:** fator estimulador de colônias de granulócitos humanos.

**Sinônimos:** G-CSF.

**Apresentação Comercial:** Granulokine 30 mcg/0,5mL seringa injetável e 30 mcg/1 mL frasco-ampola injetável.

**Indicações:** estimulante da produção de granulócitos na neutropenia induzida por quimioterapia; neutropenia crônica severa; mobilização das células progenitoras em pacientes que farão coleta de células progenitoras do sangue periférico.

**Fator de Risco na Gravidez:** C.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:** não é necessário.

#### **Preparo/Administração:**

Reconstituição: Pronto para uso.

Diluição: SC - pronto para uso. IV - 20 mL de SG 5% para cada 30 MU. Não diluir em SF. Não diluir com solução salina devido ao risco de precipitação.

Estabilidade: SC e IV após diluição é de 24 horas TA.

Tempo de Infusão: IV - 15 - 30 minutos ou IV contínuo.

**Obs.:** Concentrações entre 5 - 15 mcg/mL devem ser administradas com 0,2 mL de uma solução de albumina humana a 20% (concentração de 2 mg/mL) para prevenir a adsorção em plásticos.

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

## Reações Adversas:

### > 10%

Sistema Nervoso Central: febre;

Dermatológicas: petéquias;

Gastrointestinais: esplenomegalia;

Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina;

Neuromusculares e esqueléticas: dor nos ossos, comumente na lombar, crista ilíaca posterior e esterno;

Respiratórias: epistaxe.

### 1 a 10%

Cardiovasculares: hiper/hipotensão, depressão do segmento S-T, infarto do miocárdio, arritmias;

Sistema Nervoso Central: dor de cabeça;

Gastrointestinais: náuseas, vômitos, peritonites;

Hematológicas: leucocitoses;

Miscelâneas: reação à transfusão.

### < 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais; relatadas com o uso de um único agente ou com a terapia combinada, todos com ocorrência rara)

Síndrome da distrição respiratória aguda, reações alérgicas, alopecia, hemorragia alveolar, artralgia, síndrome de vazamento capilar, hemorragia cerebral, vasculite cutânea, dispneia, edema (facial), eritema nodoso, hematúria, hemoptise, hepatomegalia, reação de hipersensibilidade, reação no local da aplicação, osteoporose, pericardite, proteinúria, psoríase exacerbada, infiltração pulmonar, insuficiência renal, crise de sequestração de células, ruptura esplênica, síndrome Sweet (dermatose febril aguda), taquicardia, trombocitopenia, tromboflebite, arritmia supraventricular, urticária, chiado.

### Interações Medicamentosas:

O filgrastim pode aumentar o efeito tóxico da topotecana. A neutropenia é a toxicidade dose-limitante da topotecana. A administração combinada da topotecana e do filgrastim pode prolongar a duração da neutropenia. É recomendado iniciar a terapia com filgrastim no D6 do ciclo da terapia com topotecana, 24 horas após completar o tratamento com topotecana.

**Risco D:** Considerar modificação na terapia. (Dominic A., 2008).

O lítio pode potencializar a liberação dos neutrófilos da medula óssea. A maior parte deles aumenta a contagem das células brancas podendo ocorrer com a terapia concomitante com lítio e filgrastim. Pacientes recebendo as duas medicações precisam ser monitorados quanto à contagem de neutrófilos frequentemente.

Casos de neuropatia periférica atípica severa foram reportados com maior frequência em pacientes com linfomas recebendo filgrastim e vincristina em comparação com a vincristina sozinha. A neuropatia periférica foi caracterizada pela constante grave, forte, dor ardente confinada nos pés.

### Monitorização:

Contagem total sanguínea com diferencial para o tratamento e duas vezes por semana durante o uso do tratamento filgrastim na neutropenia induzida por quimioterapia (3 vezes por semana seguido de transplante de medula óssea). Para neutropenia crônica severa, monitorizar a contagem total sanguínea com diferencial duas vezes por semana durante o primeiro mês de terapia e por duas semanas seguintes com ajuste de dose, então mensalmente. Na mobilização de células progenitoras do sangue periférico, monitorizar as plaquetas.

### Conduta Nutricional:

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

## FLUDARABINA

**Categoria Terapêutica:** agente antineoplásico, antimetabólito (análogo das purinas).

**Sinônimos:** fosfato de fludarabina.

**Apresentação Comercial:** Fludara 50 mg/frasco-ampola injetável e 10 mg/comprimido revestido.

**Indicações:** tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica das células B (LLC); Linfoma não-Hodgkin (LNH).

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendado.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/Pré-medicação:**

**VO: baixo** (10 - 30%).

Se necessário:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

**IV: Mínimo** (< 10%). Pode ser incorporado ao esquema de Baixo Potencial, se necessário:

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

**Preparo/Administração:**

Via oral

Os comprimidos revestidos podem ser tomados com ou sem alimentos. Engolir o medicamento com um pouco de água. Não mastigar nem triturar.

Armazenamento: TA.

Reconstituição IV: reconstituir com água para injeção na concentração recomendada de 25 mg/mL. Frasco de 50 mg em 2mL.

Diluição: 100 ou 125 mL de SF ou SG 5%.

Estabilidade: após reconstituição é de 8 horas, TA. Após diluição em SF ou SG 5% é estável por 48 horas TA ou 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: no mínimo por 30 minutos.

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

**Reações Adversas:**

**> 10%**

Cardiovasculares: edema;

SNC: febre, fadiga, dor, calafrio;

Dermatológicas: rash cutâneo;

Gastrointestinais: náusea ou vômito, anorexia, sangramento gastrointestinal;

Genitourinário: infecção do trato urinário;

Hematológicas: mielossupressão, anemia, neutropenia, trombocitopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, mialgia, parestesia;

Respiratórias: tosse, pneumonia, dispneia, infecção respiratória, rinite;

Miscelânea: infecção, diaforese.

### **1 a 10%**

Cardiovasculares: edema periférico, angina, dor no peito, arritmias, acidente cerebrovascular, taquicardia supraventricular, trombose venosa profunda, flebites, aneurisma, ataque isquêmico transitório;

SNC: enxaqueca, mal-estar, síndrome cerebelar, depressão, comprometimento mental;

Dermatológicos: alopecia, pruridos, seborreia;

Endócrinos e metabólicos: hiperglicemia, aumento do LDH, desidratação;

Gastrointestinais: dor abdominal, estomatite, perda de peso, esofagite, constipação, mucosite, disfagia;

Genitourinário: disúria, hesitação;

Hematológicas: hemorragia, síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda;

Hepática: colelitíase, prova de função hepática anormal, falência do fígado;

Neuromusculares e esqueléticas: dor nas costas, osteoporose, artralgia;

Auditivo: perda da audição;

Renal: hematúria, falência renal, prova de função renal anormal, proteinúria;

Respiratória: bronquite, faringites, pneumonia alérgica, hemoptise, sinusites, epistaxe, hipóxia;

Miscelâneas: síndrome semelhante à gripe, infecção por herpes simples, anafilaxia, síndrome da lise tumora.

### **< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais; relatadas com o uso de um único agente ou com a terapia combinada, todos com ocorrência rara)**

Síndrome da distrição respiratória aguda, agitação, cegueira, visão turva, fibrose da medula óssea, coma, confusão, diplopia, eosinofilia, vírus Epstein-Barr (EBV) associado à linfoproliferação, reativação da EBV, eritema multiforme, síndrome de Evans, dor nos flancos, anemia hemolítica (autoimune), hemofilia (adquirida), cistite hemorrágica, reativação do herpes zoster, hipercalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocalemia, pneumonite intersticial, acidose metabólica, infecção oportunista, neurite óptica, neuropatia óptica, enzima pancreática anormal, pancitopenia, efusão pericárdica, neuropatia periférica, fotofobia, leucoencefalopatia multifocal progressiva (Lemp), fibrose pulmonar, hemorragia pulmonar, infiltração pulmonar, aflição respiratória, falência respiratória, câncer de pele, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, trombocitopenia púrpura. Também observado síndrome neurológica caracterizada por cegueira cortical, coma e paralisia.

### **Interações Medicamentosas:**

BCG: imunossupressores podem diminuir o efeito terapêutico da BCG. Risco X: evitar combinação.

Equinacea: pode diminuir o efeito terapêutico dos imunossupressores. Risco D: Considerar modificação da terapia.

Imatinibe: pode diminuir o efeito de mielossupressão da fludarabina. Imatinibe pode diminuir a concentração sérica da fludarabina. Mais especificamente, imatinibe pode diminuir a formação do metabólito ativo da fludarabina, o F-ara-

ATP. Conduta: diante do risco de comprometimento de resposta da fludarabina, considerar descontinuar a terapia com imatinibe por, pelo menos, 5 dias de antecedência para iniciar a terapia de condicionamento com fludarabina em pacientes com LMC que farão o transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH). Risco D: considerar modificação da terapia.

Leflunomida: imunossupressores podem aumentar o efeito adverso/tóxico da leflunomida. Especificamente, o risco para toxicidade hematológica como, por exemplo a pancitopenia, agranulocitose, e/ou trombocitopenia pode ser aumentada. Considerar não usar dose de ataque de leflunomida em pacientes recebendo outros imunossupressores. Pacientes recebendo a leflunomida e outro imunossupressor, é preciso monitorizar a supressão da medula óssea por pelo menos 1 vez ao mês. Risco D: Considerar modificação da terapia.

Natalizumabe: imunossupressores podem aumentar o efeito adverso/tóxico da natalizumabe. Especificamente, o risco de infecção pode ser aumentada. Risco X: evitar combinação.

Pentostatin: pode aumentar o efeito adverso/tóxico do pentostatin. O pentostatin pode aumentar o efeito adverso/tóxico da fludarabina. Toxicidade pulmonar é uma preocupação específica. Risco X: evitar combinação.

Trastuzumabe: pode aumentar o efeito neutropênico do imunossupressor. Risco C Monitorar a terapia.

Vacinas (inativadas): imunossupressores podem diminuir o efeito terapêutico das Vacinas(inativadas). Risco C: Monitorizar a terapia.

Vacinas(viva): Imunossupressores podem aumentar o efeito adverso/tóxico das vacinas (viva). Pode desenvolver infecção por vacina. Imunossupressor pode diminuir o efeito da vacina (viva). Evitar o uso do vírus da vacina viva com imunossupressor; vacina vivo atenuado não deve ser dado por, pelo menos, 3 meses após o imunossupressor. Risco X: evitar a combinação.

### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:**

Em adultos, administrar 80% da dose no caso de Clcr 30 - 70 mL/minuto. Se Clcr <30 mL/minuto, administrar a metade da dose para VO e evitar o uso IV.

O protocolo canadense sugere a administração da metade da dose caso Clcr 30 - 70 mL/minuto e contra-indicação quando Clcr <30 mL/minuto.

Clinicamente, pode-se adotar os seguintes protocolos:

*Aronoff, 2007:*

Crianças:

Clcr 30 - 50 mL/minuto: administrar 80% da dose.

Clcr <30 mL/minuto: não recomendado.

Hemodiálise : administrar 25% da dose.

Diálise Peritoneal Contínua Ambulatorial(CAPD) : não recomendado.

Terapia de diálise contínua e intermitente (CRRT): administrar 80% da dose.

Adultos:

Clcr 10 - 50 mL/minuto: administrar 75% da dose.

Clcr <10 mL/minuto: administrar 50% da dose.

Hemodiálise: administrar após a diálise.

Diálise Peritoneal Contínua Ambulatorial (CAPD): administrar 50% da dose.

Terapia de diálise contínua e intermitente (CRRT): administrar 75% da dose.

*Kintzel, 1995:*

Clcr 46 - 60 mL/minuto: administrar 80% da dose.

Clcr 31 - 45 mL/minuto: administrar 75% da dose.

Clcr <30 mL/minuto: administrar 65% da dose.

### **Ajuste de Dose na Toxicidade:**

Toxicidade hematológica ou não hematológica (outros, sem ser por neurotoxicidade) considerar adiamento do tratamento ou redução da dosagem.

Hemólise: descontinuar o tratamento.

Neurotoxicidade: considerar adiamento do tratamento ou descontinuar.

#### **Monitorização:**

Contagem total sanguínea com diferencial e contagem de plaquetas, AST, ALT, creatina sérica, albumina sérica e ácido úrico.

#### **Conduta Nutricional:**

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Anorexia ou perda de peso:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Neutropenia:** redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

**Anemia:** aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

## FLUORURACILA

**Categoria Terapêutica:** agente antineoplásico, antimetabólito (análogo da pirimidina).

**Sinônimos:** 5- fluoruracila, 5-FU, FU.

**Apresentação Comercial:** Fauldfluor 250 mg/5 mL, 500 mg/10 mL e 2,5 g/50 mL injetável.

**Indicações:** tratamento de carcinomas de mama, cólon, cabeça e pescoço, pâncreas, reto ou estômago; uso tópico no tratamento de queratoses actínicas ou solares e carcinomas basocelulares superficiais.

**Fator de Risco na Gravidez:** D (injetável) e X (tópico).

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** baixo (10 - 30%).

#### **Pré-medicação:**

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol

ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

#### **Preparo/Administração:**

Diluição: 50 mL a 1000 mL de SF ou SG5%.

Estabilidade: após diluição é de 72 horas, TA. Quando em bomba infusora LV - Baxter é estável por 7 dias, TA.

Tempo de Infusão: bôlus IV durante 5 a 15 minutos. Doses > 1000 mg/m<sup>2</sup> geralmente são administradas como infusão contínua.

**Potencial vesicante/irritante:** pode ser irritante.

#### **Reações Adversas:**

A toxicidade depende da via e da duração da infusão IV.

Cardiovasculares: alterações ungueais, angina, isquemia miocárdica;

Dermatológicas: alopecia, dermatite, fissuras, fotossensibilidade, pigmentações venosas, *rash* cutâneo maculopapular pruriginoso, ressecamento da pele, síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar;

Gastrointestinais: anorexia, diarreia, esfacelamento, esofagofaringite, estomatite, náusea, sangramento, ulceração, vômito;

Hematológicas: agranulocitose, anemia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia;

Mielossupressão: início: 7 - 10 dias, nadir: 9 - 14 dias, recuperação: 21 - 28 dias.

Locais: tromboflebite;

Oculares: alterações visuais, estenose do canal lacrimal, fotofobia, lacrimação.

Respiratórias: epistaxe;

Miscelânea: anafilaxia, perda de unhas, reações alérgicas generalizadas.

#### **Interações Medicamentosas:**

Evitar o uso concomitante de fluoruracila com natalizumabe e vacina de vírus vivo. A fluoruracila pode aumentar os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K, fenitoína, natalizumabe, substratos da CYP2C9 (alto risco) e vacinas de vírus vivos. Os níveis e efeitos da fluoruracila podem ser aumentados por gencitabina, folinato de cálcio (leucovorina - levoleucovorina), sorafenibe e trastuzumabe. A fluoruracila pode reduzir os níveis e efeitos de antagonistas da vitamina K e de vacinas de vírus inativados. Os níveis e efeitos da fluoruracila podem ser reduzidos por equinácea e sorafenibe.

Evitar o uso concomitante de etanol devido à irritação GI.

Evitar consumo de cimicífuga e angélica chinesa em tumores estrogênio-dependentes.

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:**

Administrar a dose após a sessão de hemodiálise.

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:**

Caso bilirrubinas > 5 mg/dL, não utilizar.

#### **Monitorização:**

Hemograma completo com contagem diferencial e plaquetária, provas de função renal, provas de função hepática.

#### **Conduta Nutricional:**

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas,

alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

## FLUTAMIDA

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, antiandrogênio.

**Sinônimos:** niftolid, 4'- Nitro -3'-Trifluorometilisobutiranilida.

**Apresentação Comercial:** Eulexin 250 mg/comprimido.

**Indicações:** como monoterapia ou em combinação com um agonista LHRH no tratamento de câncer de próstata, em pacientes não-tratados anteriormente ou em pacientes que não responderam ou se tornaram resistentes a tratamentos com hormônios. Redução do volume tumoral para melhor controle do tumor e prolongamento do tempo sem doença.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:** não se aplica.

**Preparo/Administração:**

Geralmente administrar VO em 3 doses divididas. Conteúdo da cápsula pode ser aberto e misturado com molho de maçã, pudim ou alimentos macios. Não é recomendado misturar com bebida.

Caso haja esquecimento de alguma dose, tomar a medicação assim que possível e manter o mesmo horário da ingestão do medicamento até o término do tratamento.

Estabilidade: armazenar em TA.

**Reações Adversas:**

**> 10%**

Endócrinas e metabólicas: sensibilidade na mama, galactorreia, ginecomastia, fogachos, impotência, diminuição da libido, alargamento tumoral;

Gastrointestinais: náusea, vômito;

Hepáticas: níveis aumentados, transientes e suaves de AST e LDH.

**1 a 10%**

Cardiovasculares: edema, hipertensão;

SNC: ansiedade, confusão, depressão, tontura, sonolência, dor de cabeça, insônia, nervosismo;

Dermatológicas: prurido, equimose, fotosensibilidade;

Gastrointestinais: anorexia, aumento do apetite, constipação, diarreia, indigestão, estômago irritado;

Hematológicas: anemia, leucopenia, trombocitopenia;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

Miscelânea: herpes zoster.

**< 1%**

Descoloração da urina (amarela), falência hepática, hepatite, pneumonite por hipersensibilidade, icterícia, neoplasma maligno de mama em homens, infarto do miocárdio, embolia pulmonar, sulfemoglobinemia, tromboflebite.

**Interações Medicamentosas:**

No tratamento em combinação com medicamentos anticoagulantes orais, observou-se aumento do tempo de protrombina, sendo recomendável nestes casos o ajuste da dose dos anticoagulantes no início do tratamento ou na

sua manutenção.

Foram relatados casos de aumento das concentrações plasmáticas de teofilina, em pacientes recebendo teofilina juntamente com flutamida. Inibidores da CYP1A2 (como ciprofloxacina, fluvoxamina, cetoconazol, lomefloxacina, ofloxacina e rofecoxibe) e da CYP3A4 (como antifúngicos azoles, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinibe, isoniazida, nefazodona, nicardipina, propofol, inibidores de protease, quinidina, telitromicina e verapamil) podem aumentar os níveis e efeitos de flutamida. Indutores da CYP1A2 (como aminoglutatimida, carbamazepina, fenobarbital e rifampicina) e da CYP3A4 (como aminoglutatimida, carbamazepina, nafcilina, nevirapina, fenobarbital, fenitoína e rifamicinas) podem diminuir os níveis e efeitos da flutamida.

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

#### **Monitorização:**

Mensuração dos níveis de transaminases séricas deve ser realizada antes do início do tratamento e repetida todo o mês durante os primeiros 4 meses de terapia, e depois periodicamente. Provas de função hepática devem ser checadas nos primeiros sinais ou sintomas de disfunção hepática, como por exemplo, náusea, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia, sintomas gripais, hiperbilirrubinemia, icterícia ou sensibilidade no quadrante superior direito. Outros parâmetros incluem redução tumoral, testosterona/estrógeno e níveis séricos de fosfatases.

#### **Conduta Nutricional:**

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

## FOLINATO DE CÁLCIO (OU LEUCOVORINA)

**Categoria Terapêutica:** antídoto, vitamina hidrossolúvel.

**Sinônimos:** ácido folínico, leucovorina cálcica, 5-formil tetrahidrofolato.

**Apresentação Comercial:** Legifol CS 50 mg/5 mL ampola injetável.

**Indicações:** redução da toxicidade e antídoto após terapia com antagonistas do ácido fólico (metotrexato, trimetoprima, pirimetamina) e terapia de resgate seguida de alta dose de metotrexato; tratamento de anemia megaloblástica quando tratamento oral não é possível e tratamento paliativo de carcinoma colorretal em combinação com fluoruracila.

**Fator de Risco na Gravidez:** C.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/utilizar com cautela.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:** não é necessário.

#### **Preparo/Administração:**

Diluição: diluir em SF ou SG 5%, ambos em água para injetáveis.

Estabilidade: após diluição é de 24 horas, 2 - 8°C.

Tempo de Infusão: possível de acordo com protocolo individual. Avaliar a presença de turvação ou partículas em suspensão. Não administrar a solução numa taxa maior que 160 mg/minuto. Deve ser administrado IM, IV, push ou infusão IV (15 minutos a 2 horas). Não administrar concomitantemente

ao metotrexato. Iniciar tratamento com folinato no mínimo 40 horas após o início com metotrexato. Como resgate após antagonistas de folato, administrar IV bôlus, IM ou oralmente (exceto na presença de náusea e vômito). Doses > 25 mg devem ser administradas via parenteral. Fluorouracila é dada após a infusão de folinato. O folinato é geralmente administrado injeção IV bôlus ou infusão IV curta de 10 - 120 minutos.

**Potencial vesicante/irritante:** não é vesicante.

#### **Reações Adversas:**

Frequência não definida. Toxicidades (especialmente gastrointestinal) da fluorouracila é maior quando usada em combinação com folinato.

Dermatológicas: *rash*, prurido, eritema, urticária;

Hematológicas: trombocitose;

Respiratórias: chiado;

Miscelânea: reações alérgicas, reações anafiláticas.

#### **Interações Medicamentosas:**

O ácido folínico pode aumentar a toxicidade das fluoropirimidinas, como a do 5 - fluoruracila (5-FU). Quando os dois produtos são administrados em conjunto no tratamento paliativo do carcinoma colorretal avançado, a dose de fluoruracila deve ser menor do que aquela usualmente administrada. A terapia combinada ácido folínico/5-FU não deve ser iniciada ou continuada em pacientes que apresentem sintomas de toxicidade gastrointestinal de qualquer gravidade, até que esses sintomas desapareçam completamente. No caso de administração intratecal de metotrexato como terapia local concomitantemente com ácido folínico, a presença do metabólito tetraidrofolato, que se difunde rapidamente no líquido cefalorraquidiano, pode reduzir o efeito antineoplásico do metotrexato. O uso de altas doses de ácido fólico pode antagonizar os efeitos antiepiléticos do fenobarbital, fenitoína e da primidona e aumentar a frequência de convulsões em crianças susceptíveis.

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

#### **Monitorização:**

Na terapia de alta dose de metotrexato, deve-se monitorizar a concentração sérica de metotrexato onde até a concentração de < 0,05  $\mu\text{mol/mL}$  (a terapia com folinato deve continuar). Com infusões de 4 - 6 horas de alta-dose de metotrexato, valores séricos da droga em excesso de 50 e 1  $\mu\text{mol/mL}$  nas 24 e 48 horas após o início da infusão, respectivamente, são geralmente indício de clearance tardio de metotrexato. Na terapia com fluorouracila, deve-se realizar contagem diferencial completa e plaquetas, provas de função hepática, eletrólitos e cautela em pacientes com diarreia (toxicidade gastrointestinal).

#### **Conduta Nutricional:**

**Constipação/obstipação:** consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

## FOTEMUSTINA

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, agente alquilante (nitrosureia).

**Apresentação Comercial:** Muphoran 200 mg/frasco injetável.

**Indicações:** melanoma maligno; tumores cerebrais malignos primitivos.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:**

Mínimo (<10%) até 125 mg/m<sup>2</sup>.

Baixo (10 a 30%) de 150 a 200 mg/m<sup>2</sup>.

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida

10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

**Preparo/Administração:**

Reconstituição: reconstituir frasco de 200 mg com 4 mL de diluente próprio na concentração de 50 mg/mL.

Diluição: diluir em 250 mL a 400 mL de SG 5%.

Estabilidade: após reconstituição e diluição, o uso deve ser imediato.

Tempo de Infusão: infundir durante 1 hora protegido da luz.

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

**Reações Adversas:**

As principais reações adversas são de ordem hematológica. Esta toxicidade é retardada e caracterizada por trombocitopenia e leucopenia em que os níveis mínimos surgem respectivamente 4 a 5 semanas e 5 a 6 semanas após a primeira administração durante tratamento inicial.

A hematotoxicidade pode ser aumentada em caso de quimioterapia anterior e/ou de associação a medicamentos passíveis de induzir toxicidade hematopoiética.

**>10%**

Gastrointestinais: náuseas e vômitos moderados nas 2 horas que se seguem à administração;

Hepáticas: aumento moderado, transitório e reversível nas transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina.

**1 a 10%**

SNC: febre;

Gastrointestinais: diarreia, dores abdominais;

Locais: flebite no local da injeção.

**<1%**

Elevação transitória da ureia, prurido, perturbações neurológicas transitórias e sem sequelas (perturbações da consciência, parestesias, aguesia). Alguns raros casos de toxicidade pulmonar (síndrome da angústia respiratória aguda do adulto) foram observados quando da associação da fotemustina com a dacarbazina. Um aumento da toxicidade hematológica e gastrointestinal pode ser observado em pacientes idosos.

**Interações Medicamentosas:**

Nenhuma interação foi observada entre fotemustina e compostos que atuam sobre o sistema nervoso central como antiepilépticos, analgésicos, neurolépticos, ansiolíticos e mal de parkinson. Não houve interação com a metoclopramida e não há dados relativos à interação entre antieméticos antagonistas 5HT3. A toxicidade pulmonar (síndrome da angústia respiratória aguda) foi observada após a combinação sequencial da dacarbazina - fotemustina, provavelmente devido à inibição do O6 inibidor alquiltransferase provocado pela alta dose da

dacarbazina. Este modo de combinação deve ser evitado.

### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Doses padrão da fotemustina em um pequeno número de pacientes com insuficiência renal não resultou em qualquer alteração da ureia ou da creatinina. No entanto, na ausência de uma longa experiência em uma população maior de pacientes, recomenda-se monitorização atenta dos pacientes com função renal comprometida.

### Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Não há estudos específicos da fotemustina nesta população.

### Monitorização:

O tratamento só pode ser considerado quando a contagem de plaquetas e/ou contagem de granulócitos for aceitável, com valores mínimos de 100.000/mm<sup>3</sup> e 2000 mm<sup>3</sup> respectivamente.

É recomendável não administrar o produto a pacientes que já receberam a quimioterapia nas últimas 4 semanas (ou 6 semanas, no caso de tratamento anterior com um nitrosureia).

O hemograma deve ser realizado com frequência (principlamente antes de cada nova administração) e as doses devem ser ajustadas de acordo com o *status* hematológico.

A tabela a seguir pode ser usada como guia.

Após a dose		Porcentagem da primeira dose para ser administrada em um novo ciclo
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	Granulócitos(/mm <sup>3</sup> )	
> 100.000	>2000	100%
100.000 > N > 80.000	2000 > N > 1500	75%
	1500 > N > 1000	50%
N < 80.000	< 1000	Adiamento do tratamento

Um intervalo de 8 semanas após o início do tratamento de indução e 3 semanas após cada ciclo de tratamento é recomendado.

Recomenda-se acompanhar regularmente o teste de função hepática durante ou após o tratamento de indução.

Fotemustina causou atrofia de retina em ratos e descolamento de retina em maçados em concentrações semelhantes às observadas após a infusão da dose terapêutica para os pacientes. A importância deste para os seres humanos é desconhecida. Os exames oftalmológicos devem ser realizados rotineiramente durante o tratamento.

### Conduta Nutricional:

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

## FULVESTRANTO

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, antagonista do receptor para estrogênio.

**Apresentação Comercial:** Faslodex 250 mg/5 mL seringa injetável.

**Indicações:** tratamento do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa natural ou induzida, previamente tratadas com terapia endócrina.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:** não é necessário.

**Preparo/Administração:**

Pronto para uso. Administrar lentamente via IM na região da nádega como dose única ou em 2 doses de 2,5 mL. Não administrar IV.

Estabilidade: conservar entre 2 - 8°C, protegido da luz.

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

**Reações Adversas:**

**> 10%**

Cardiovasculares: vasodilatação;

SNC: dor; dor de cabeça;

Endócrinas e metabólicas: fogachos;

Gastrointestinais: náusea, vômito, constipação, diarreia, dor abdominal;

Locais: reação no local da injeção;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, dor óssea, dor nas costas;

Respiratórias: faringite, dispneia.

**1 a 10%**

Cardiovasculares: edema, dor torácica;

SNC: tontura, insônia, parestesia, febre, depressão, ansiedade;

Dermatológicas: erupção cutânea;

Gastrointestinais: anorexia, ganho de peso;

Geniturinárias: dor pélvica, infecção do trato urinário, vaginite;

Hematológica: anemia;

Neuromusculares e esqueléticas: artrite;

Respiratória: tosse;

Miscelânea: diaforese aumentada.

**< 1%**

Angioedema, reações de hipersensibilidade, leucopenia, mialgia, trombose, urticária, sangramento vaginal, vertigem.

**Interações Medicamentosas:**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes recebendo inibidores ou indutores da CYP3A4.

**Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:**

Não é recomendado ajuste de dose para pacientes com depuração de creatinina maior do que 30 mL/min. A segurança e a eficácia não foram avaliadas em pacientes com depuração de creatinina menor do que 30 mL/min.

**Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:**

Não é recomendado ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática categoria A e B de Child-Pugh. O uso do fulvestranto não tem sido avaliado em pacientes com insuficiência hepática categoria C de Child-Pugh. Deve-se ter cautela em pacientes com insuficiência hepática pois a depuração pode ser reduzida.

### Monitorização:

Exame rotineiro de sangue, lipídeos plasmáticos, exames ginecológicos periódicos para mudanças endometriais.

### Conduta Nutricional:

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Constipação/obstipação:** consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

## GEFITINIBE

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, inibidor da tirosina cinase.

**Apresentação Comercial:** Iressa 250 mg/comprimido revestido.

**Indicações:** tratamento do câncer de pulmão não pequenas células após a falha com terapia à base de platina e docetaxel. Tratamento é limitado a pacientes que estão se beneficiando ou se beneficiaram com o tratamento com gefitinibe.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo a baixo.

### Pré-medicação:

Se necessário:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

### Preparo/Administração:

Tomar o comprimido aproximadamente à mesma hora cada dia. Pode-se tomar o comprimido com ou sem alimentos.

Para pacientes que tiverem dificuldade em engolir um comprimido, dissolva-o em meio de água. Não devem ser utilizados outros líquidos. Não esmague o comprimido. Agite até que o comprimido se dissolva. Pode demorar até 20 minutos. Beba o líquido imediatamente. Para garantir que bebeu todo o medicamento, volte a encher o copo até o meio com água e beba novamente.

Estabilidade: armazenar os comprimidos em TA.

### Reações Adversas:

#### > 10%

Dermatológicas: rash, acne, pele seca;

Gastrointestinais: diarreia, náusea, vômito.

#### 1 a 10%

Cardiovascular: edema periférico;

Gastrointestinal: anorexia, perda de peso, ulceração na boca;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza;

Ocular: ambliopia, conjuntivite;

Respiratória: dispneia, doença pulmonar intersticial.

< 1%

Crescimento exagerados dos cílios, angioedema, erosão corneal, epistaxe, eritema multiforme, dor no olho, hematúria, hemorragia, hemorragia ocular, isquemia ocular, pancreatite, necrólise epidermal tóxica, urticária.

#### **Interações Medicamentosas:**

Evitar o uso concomitante de gefitinibe com natalizumabe e vacinas (vírus vivos). Gefitinibe pode aumentar os níveis/ efeitos de: natalizumabe, topotecana, vacinas (vírus vivos) e antagonistas da vitamina K.

Os níveis/ efeitos do gefitinibe podem ser aumentados por: agentes antifúngicos (derivados azole, sistêmico), inibidor (moderado e forte) da isoenzima CYP3A4, dasatinibe e trastuzumabe.

Gefitinibe pode diminuir os níveis/efeitos de: glicosídeos cardíacos, vacinas (vírus vivos e inativados), antagonistas da vitamina K.

Os níveis/efeitos do gefitinibe podem ser diminuídos por: indutor (forte) da isoenzima CYP3A4, deferasirox, equinácea, ervas (indutores da isoenzima CYP3A4), ranitidina, derivados da rifamicina.

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:**

Não há necessidade de ajuste de dose.

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:**

Não há necessidade de ajuste de dose.

#### **Ajuste de Dose na Toxicidade:**

Considerar interrupção da terapia em qualquer paciente com evidência de descompensação pulmonar ou lesão hepática severa; descontinuar o uso se a toxicidade for confirmada. Pouco tolerada à diarreia ou à reação de pele; pode-se realizar uma breve interrupção da terapia (até 14 dias), seguido de reintroduzido da terapia na dose de 250 mg/dia. Dor nos olhos deve ser prontamente avaliados e a terapia pode ser interrompida baseado em avaliação médica; pode ser reintroduzido após a resolução dos sintomas e alterações oculares.

#### **Monitorização:**

Teste de função hepática periódico (tem ocorrido em assintomáticos, aumento das enzimas no fígado).

#### **Conduta Nutricional:**

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

## **GENCITABINA**

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, antimetabólito (análogo da pirimidina).

**Sinônimos:** cloridrato de gencitabina.

**Apresentação Comercial:** Gemzar 200 mg e 1g/frasco injetável.

**Indicações:** tratamento do câncer de mama; câncer pulmonar localmente avançado ou metastático de células não-pequenas ou câncer de pâncreas; recorrência do câncer de ovário.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** baixo (10 - 30%).

**Pré-medicação:**

Dexametasona 12 mg, VO ou IV, em cada dia do ciclo ou metoclopramida 10 - 40 mg, VO ou IV, a cada 4 ou 6 horas.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4 e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

**Preparo/Administração:**

Reconstituição: reconstituir com SF na concentração recomendada de 40 mg/mL. Frasco de 200 mg em 5 mL e frasco de 1000 mg em 25 mL.

Diluição: 50 - 500 mL de SF ou SG 5% a uma concentração menor que 0,1 mg/mL.

Estabilidade: após reconstituição e diluição é de 24 horas TA. Não refrigerar devido ao risco de cristalização.

Tempo de Infusão: infusão durante 60 minutos, no mínimo.

**Nota:** foi demonstrado que o prolongamento do tempo de infusão para mais de 60 minutos e a administração mais frequente do que 1 vez por semana aumentam a toxicidade.

**Potencial vesicante/irritante:** irritante.

**Reações Adversas:**

**> 10%**

Cardiovasculares: edema periférico, edema;

Dermatológicas: rash cutâneo, alopecia, prurido;

Gastrointestinais: náusea ou vômito, constipação, diarreia, estomatite;

Hematológicas: anemia, leucopenia neutropenia trombocitopenia, hemorragia; a mielossupressão é a toxicidade limitadora da dose;

Hepáticas: aumento de transaminases, aumento da fosfatase alcalina, aumento de bilirrubinas;

Renais: proteinúria, hematúria, aumento de BUN;

Respiratórias: dispneia;

SNC: dor febre, sonolência;

Miscelânea: síndrome similar à gripe, infecção; graus 3 e 4.

**1 a 10%**

Locais: reações no local da injeção;

Neuromusculares e esqueléticas: parestesia;

Renais: aumento de creatinina;

Respiratórias: broncoespasmo.

**< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais; relatadas com o uso de um único agente ou com a terapia combinada, todos com ocorrência rara)**

Anorexia, arritmias, arritmias supraventriculares, aumento de gama-GT, AVC, calafrios, cefaleia, celulite, descamação, diaforese, edema pulmonar, erupções cutâneas bolhosas, fibrose pulmonar, fraqueza, gangrena, hipertensão arterial, ICC, infarto do miocárdio, insônia, insuficiência hepática, insuficiência renal,

insuficiência respiratória, mal-estar, petéquias, pneumonite intersticial, reação anafilactoide, reação hepatotóxica (rara), rinite, SARA, sensibilidade da pele irradiada, sepse, síndrome hemolítico-urêmica, tosse, vasculite periférica.

#### **Interações Medicamentosas:**

A gencitabina pode aumentar os níveis e efeitos da fluoruracila. A gencitabina pode aumentar os efeitos pulmonares adversos da bleomicina. Evitar o uso de etanol devido à irritação GI.

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

Utilizar com cautela pois a gencitabina não foi estudada em pacientes com disfunção renal ou hepática importante.

#### **Ajuste da Dose na Toxicidade:**

##### **Câncer de pâncreas:**

Toxicidade hematológica:

Contagem absoluta de granulócitos  $\geq 1.000 \times 10^6/L$  e contagem plaquetária  $\geq 100.000 \times 10^6/L$ : administrar 100% da dose completa.

Contagem absoluta de granulócitos entre 500 e  $999 \times 10^6/L$  ou contagem plaquetária entre 50.000 e  $90.000 \times 10^6/L$ : administrar 75% da dose completa.

Contagem absoluta de granulócitos  $< 500 \times 10^6/L$  ou contagem plaquetária  $< 50.000 \times 10^6/L$ : suspender a dose.

Câncer pulmonar de células não-pequenas:

Toxicidade hematológica: consultar diretivas para o câncer de pâncreas. A dose da cisplatina também pode ter de ser ajustada.

Toxicidade não hematológica grave (graus 3 ou 4; excetuando-se alopecia, náusea e vômito): suspender o medicamento ou diminuir a dose em 50%.

##### **Câncer de mama:**

Toxicidade hematológica: ajustes baseados na contagem de granulócitos e de plaquetas no dia 8:

Contagem absoluta de granulócitos  $\geq 1.200 \times 10^6/L$  e contagem plaquetária  $> 75.000 \times 10^6/L$ : administrar 100% da dose completa.

Contagem absoluta de granulócitos entre 1.000 e  $1.199 \times 10^6/L$  ou contagem plaquetária de 50.000 -  $75.000 \times 10^6/L$ : administrar 75% da dose completa.

Contagem absoluta de granulócitos entre 700 e  $999 \times 10^6/L$  e contagem plaquetária  $\geq 50.000 \times 10^6/L$ : administrar 50% da dose completa.

Contagem absoluta de granulócitos  $< 700 \times 10^6/L$  ou contagem plaquetária  $< 50.000 \times 10^6/L$ : suspender a dose.

Toxicidade não hematológica grave (graus 3 ou 4; excetuando-se alopecia, náusea e vômito): suspender ou diminuir a dose em 50%. A dose do paclitaxel também pode ter de ser ajustada.

##### **Câncer de ovário:**

Toxicidade hematológica: ajustes baseados na contagem de granulócitos e de plaquetas no dia 8:

Contagem absoluta de granulócitos  $\geq 1.500 \times 10^6/L$  e contagem plaquetária  $\geq 100.000 \times 10^6/L$ : administrar 100% da dose completa.

Contagem absoluta de granulócitos entre 1.000 e  $1.499 \times 10^6/L$  e/ou contagem plaquetária entre 75.000 e  $99.999 \times 10^6/L$ : administrar 50% da dose completa.

Contagem absoluta de granulócitos  $< 1.000 \times 10^6/L$  e/ou contagem plaquetária  $< 75.000 \times 10^6/L$ : suspender a dose.

Toxicidade não hematológica grave (graus 3 ou 4; excetuando-se náusea e vômito): suspender ou diminuir a dose em 50%. A dose da carboplatina também pode necessitar de ajuste.

Ajuste da dose para ciclos subsequentes:

Contagem absoluta de granulócitos  $< 500 \times 10^6/L$  por mais de 5 dias, contagem absoluta de granulócitos  $< 100 \times 10^6/L$  por mais de 3 dias, febre neutropênica, contagem plaquetária  $< 25.000 \times 10^6/L$ : retardar o ciclo por mais de 1 semana em razão da toxicidade; reduzir a gencitabina para  $800 \text{ mg/m}^2$  nos dias 1 e 8. Para a recorrência de qualquer uma das toxicidades citadas acima após redução da dose inicial: administrar  $800 \text{ mg}$  de gencitabina/ $\text{m}^2$  no dia 1 somente no ciclo subsequente.

#### **Monitorização:**

Hemograma com contagem diferencial e plaquetária (antes de cada dose); funções hepática e renal (antes do início da terapia e depois periodicamente); monitorizar os eletrólitos, incluindo potássio, magnésio e cálcio (quando em terapia combinada com cisplatina).

#### **Conduta Nutricional:**

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Constipação/obstipação:** consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente nos intervalos das refeições para auxiliar no funcionamento intestinal.

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Mucosite ou Odinofagia:** evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Neutropenia:** redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

**Anemia:** aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

## **GENTUZUMABE OZOGAMICINA**

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, anticorpo monoclonal.

**Apresentação Comercial:** Mylotarg 5 mg/frasco injetável.

**Indicações:** tratamento da LMA (Leucemia Mieloide Aguda) CD33 positiva.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/não recomendada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo (< 10%).

**Potencial Anafilático:** médio.

**Pré- medicação:**

Difenidramina 50 mg, IV.

Paracetamol 750 mg, VO.

**Preparo/Administração**

Reconstituição: reconstituir o frasco com 5 mL de água estéril para injeção (1 mg/mL).

**Nota:** preparar em câmara de segurança biológica com a lâmpada fluorescente desligada. Deixar atingir a TA antes da reconstituição.

Diluição: diluir com 100 mL de SF.

Estabilidade: proteger da luz. Após reconstituição é estável por 2 horas TA ou 2 - 8°C. Após diluição, as soluções são estáveis por até 16 horas TA. O tempo máximo decorrido entre a reconstituição inicial e o final da infusão deve ser de 20 horas.

Tempo de Infusão: mínimo 2 horas. Proteger da luz durante a infusão.

Recomenda-se o uso de filtro *in-line* com baixa ligação a proteínas (0,2 - 1,2 micron).

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

**Reações Adversas:**

Porcentagens estabelecidas em adultos com 60 anos de idade ou mais.

**Nota:** pode ocorrer um complexo de sintomas pós-infusão (febre, calafrios, hipertensão arterial menos comumente e/ou dispneia) nas primeiras 24 horas após a administração; a incidência de eventos relacionados à infusão diminui com a administração repetida.

**> 10%**

Cardiovasculares: edema periférico, hipotensão arterial, hipertensão arterial, taquicardia;

Dermatológicas: petéquias, *rash* cutâneo, equimoses;

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia, hiperglicemia;

Gastrointestinais: náusea, vômito, diarreia, anorexia, dor abdominal, constipação, estomatite ou mucosite;

Hematológicas: neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, redução de hemoglobina, leucopenia, anemia;

Hepáticas: provas de função hepática anormais, aumento de LDH, hiperbilirrubinemia;

Locais: reação local;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, dorsalgia ou lombalgia;

Respiratórias: dispneia, epistaxe, tosse, pneumonia;

SNC: febre, calafrios, cefaleia, dor, insônia;

Miscelânea: sepse, febre neutropênica, herpes simples cutânea.

**1 a 10%**

Dermatológicas: prurido;

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia;

Gastrointestinais: dispepsia, hemorragia gengival;

Geniturinárias: hemorragia vaginal, sangramento vaginal, hematúria;

Hematológicas: hemorragia, coagulação intravascular disseminada;

Hepáticas: aumento da fosfatase alcalina, aumento de TP e TPT, doença veno-oclusiva (5 a 10%; até 20% em pacientes que apresentam recaída do quadro; maior frequência em pacientes com história prévia de transplante subsequente de células-tronco hematopoéticas);

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, mialgia;

Respiratórias: faringite, rinite, hipóxia;

SNC: ansiedade, depressão, tontura, hemorragia cerebral, hemorragia intracraniana;

Miscelânea: infecção.

### < 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Anafilaxia, comprometimento renal, edema pulmonar não-cardiogênico, hemorragia GI, hemorragia pulmonar, hepatoesplenomegalia, icterícia, insuficiência hepática, insuficiência renal, insuficiência renal secundária à síndrome de lise tumoral, reações de hipersensibilidade, SARA.

### Interações Medicamentosas:

Anticorpos monoclonais podem aumentar o risco de reações alérgicas ao genituzumabe ozogamicina devido à presença de anticorpos antiquméricos humanos. Evitar consumo de etanol devido à irritação GI.

### Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

### Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática:

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante. Utilizar com cautela.

### Monitorização:

Monitorizar os sinais vitais durante e por 4 horas após a infusão. Observar a ocorrência de sinais e sintomas de reação após a infusão. Monitorizar frequentemente eletrólitos, provas de função hepática, hemograma com contagens diferencial e plaquetária. Observar sinais e sintomas de hepatite (ganho de peso, dor no quadrante superior direito do abdome, hepatomegalia, ascite).

### Conduta Nutricional:

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Anorexia:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Constipação/obstipação:** consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

**Mucosite ou estomatite:** evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas

(muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Neutropenia:** redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

**Anemia:** aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

## GOSSERRELINA

**Categoria Terapêutica:** agonista do hormônio liberador de gonadotrofina.

**Sinônimos:** acetato de gosserelelina.

**Apresentação Comercial:** Zoladex 3,6 mg/seringa; Zoladex LA 10,8 mg/seringa.

**Indicações:** tratamento paliativo de câncer de mama e carcinoma de próstata; tratamento de endometriose, inclusive alívio da dor e reduzindo o tamanho e o número de lesões endometrióticas; agente de afinamento do endométrio no tratamento do sangramento uterino disfuncional.

**Fator de Risco na Gravidez:** X (endometriose, afinamento do endométrio); D (câncer de mama).

**Lactação:** presente no leite materno/contraindicada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:** não é necessário.

**Preparo/Administração:**

Estabilidade: armazenar em TA, protegido da luz. Deve ser dispensado em bolsa com proteção da luz.

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

**Reações Adversas:**

Frequência relatada em homens com carcinoma prostático e mulheres com endometriose em uso do implante de 1 mês:

**> 10%**

SNC: dor de cabeça, labilidade emocional, depressão, dor, insônia;

Endócrinas e metabólicas: fogachos, disfunção sexual, diminuição das ereções, diminuição da libido, alargamento da mama;

Geniturinárias: sintomas urinários menores, vaginite, dispareunia;

Miscelânea: diaforese, infecção.

**1 a 10%**

Cardiovasculares: fálencia congestiva cardíaca, arritmia, acidente cerebrovascular, hipertensão, infarto do miocárdio, desordem vascular periférica, dor torácica, palpitação, taquicardia, edema;

SNC: letargia, tontura, confusão mental, ansiedade, arrepios, febre, mal-estar,

enxaqueca, sonolência;

Endócrinas e metabólicas: dor na mama, inchaço/sensibilidade mamária, desmenorrea, gota, hiperglicemia;

Gastrointestinais: anorexia, náusea, constipação, flatulência, dispepsia, úlcera, vômito, ganho de peso, xerostomia;

Geniturinárias: insuficiência renal, frequência urinária, obstrução urinária, infecção do trato urinário, hemorragia vaginal;

Hematológicas: anemia, hemorragia;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, densidade mineral óssea diminuída, desordem das juntas, parestesia;

Oftálmicas: ambliopia, olhos secos;

Respiratórias: infecção do trato respiratório superior, doença obstrutiva pulmonar crônica, faringite, bronquite, tosse, epistaxe, rinite, sinusite;

Miscelânea: reações alérgicas;

Não frequente ou de frequência indefinida: apoplexia pituitária.

#### **Interações Medicamentosas:**

Não são conhecidas até o momento. Mulheres que fazem uso de goserrelina não devem tomar anticoncepcionais injetáveis e nem pílulas. Durante o tratamento deve ser utilizado um método anticoncepcional não-hormonal.

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

Não é necessário o ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal ou hepática. Utilizar com cautela.

#### **Monitorização:**

PSA; monitorizar níveis séricos de testosterona periodicamente. Monitorizar diminuição de tamanho do tumor primário; sinais clínicos e sintomas de melhoria da endometriose; diminuição das lesões endometriais; glicemia; densidade mineral óssea; obstrução ureteral em homens.

#### **Conduta Nutricional:**

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena quantidade, várias vezes por dia (atenção à hidratação).

**Constipação/obstipação:** consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

## GRANISETRONA

**Categoria Terapêutica:** antiemético, antagonista seletivo do receptor de 5 - HT<sub>3</sub>.

**Apresentação Comercial:** Kytril 1 mg/mL e 3 mg/3 mL ampola injetável.

**Indicações:** profilaxia da náusea e vômito associados com quimioterapia emetogênica e radioterapia (inclusive irradiação corporal total e radiação abdominal fracionada). Profilaxia e tratamento da náusea e vômito pós-operatórios.

**Fator de Risco na Gravidez:** B.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/utilizar com cautela.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Preparo/Administração:**

Diluição: para adultos, diluir a dose apropriada em 20 - 50 mL SF, NaCl 0,18% + SG 4%, SG 5%, solução de Hartmann, lactato de sódio ou manitol. Para crianças, diluir a dose apropriada em 10 - 30 mL dos mesmos diluentes.  
Tempo de Infusão: administrar IV *push* por 30 segundos ou infusão de 5 a 10 minutos.

Estabilidade: após diluição é de 24 horas, TA protegido da luz solar. A solução já preparada não deve ser misturada a outras drogas ou soluções.

**Potencial vesicante/irritante:** não é vesicante.

#### **Reações Adversas:**

##### **> 10%**

SNC: cefaleia;

Gastrointestinais: constipação;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza.

##### **1 a 10%**

Cardiovasculares: hipertensão;

SNC: dor, febre, tontura, insônia, sonolência, ansiedade, agitação, estimulação do SNC;

Dermatológicas: *rash*;

Gastrointestinais: diarreia, dor abdominal, dispepsia, alteração do paladar;

Hepáticas: enzimas hepáticas aumentadas;

Renais: oligúria;

Respiratórias: tosse;

Miscelânea: infecção.

##### **< 1%**

Agitação, reações alérgicas, anafilaxia (incluindo hipotensão, dispneia, urticária), angina, arritmias, fibrilação atrial, síndrome extrapiramidal, fogachos, hipotensão, hipersensibilidade, síncope.

#### **Interações Medicamentosas:**

A granisetrona pode aumentar o efeito hipotensivo da apomorfina. O fenobarbital pode aumentar o clearance da granisetrona, no entanto, acredita-se que esta alteração não apresente consequências clínicas.

Evitar consumo de erva-de-são-joão devido à diminuição dos níveis de granisetrona.

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

Nenhuma recomendação especial se aplica àqueles pacientes com insuficiência renal ou hepática.

## HIDROCORTISONA

**Categoria Terapêutica:** corticosteroide.

**Sinônimos:** acetato de hidrocortisona, cortisol.

**Apresentação Comercial:** Cortisonal 100 mg e 500 mg/frasco-ampola injetável.

**Indicações:** controle da insuficiência adrenocortical, alívio da inflamação de dermatoses responsivas a corticoide (corticosteroide tópico de potencial baixo e médio); tratamento adjuvante de colite ulcerativa.

**Fator de Risco na Gravidez:** C.

**Lactação:** excreção no leite materno desconhecida/utilizar com cautela.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico/ Pré-medicação:** não é necessário.

### Preparo/Administração:

Reconstituição: reconstituir o conteúdo do frasco com água bacteriostática (não mais que 2 mL). Em casos onde um pequeno volume de administração é desejado, reconstituir de 100 a 3000 mg com 50 mL de SF ou SG 5%.

Diluição: diluir em 500 - 1000 mL de SF, SG 5% ou solução glico-fisiológica quando o paciente não se encontrar em restrição de sódio. As concentrações não devem exceder 1 mg/mL.

Estabilidade: após reconstituição é de 3 dias TA ou 2 - 8°C protegido da luz. A estabilidade da mistura parenteral (Solu-Cortef®) em TA, ou 2 - 8°C é concentração-dependente: para a concentração de 1 mg/mL, a estabilidade é de 24 horas; para a concentração de 2 - 60 mg/mL, a estabilidade é de no máximo 4 horas.

Tempo de Infusão: administrar IM ou IV. Administrar corticosteroide na concentração 50 mg/mL IV bôlus de 30 segundos a vários minutos, dependendo da dose. Administrar a concentração de 1 mg/mL IV infusão intermitente durante 20 a 30 minutos.

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

### Reações Adversas:

Frequência das reações adversas para a administração sistêmica.

#### > 10%

SNC: insônia, irritabilidade;

Gastrointestinais: apetite aumentado, indigestão.

#### 1 a 10%:

Dermatológicas: hirsutismo;

Endócrinas e metabólicas: diabetes *mellitus*;

Neuromusculares e esqueléticas: artralgia;

Oculares: catarata;

Respiratórias: epistaxe.

#### < 1%

Hipertensão, edema, euforia, cefaleia, delírio, alucinação, apreensão, mudanças de humor, acne, dermatite, atrofia da pele, contusão, hiperpigmentação, hipoclameia, hiperglicemia, síndrome de Cushing, retenção de sódio e água, supressão do crescimento ósseo, amenorreia, úlcera péptica, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, pancreatite, gasto muscular, reações de hipersensibilidade, imunossupressão.

### Interações Medicamentosas:

Fenobarbital, fenitoína, rifampicina, efedrina e aminoglutatimida podem aumentar a depuração dos corticosteroides, reduzindo seus efeitos terapêuticos, podendo requerer um ajuste na dosagem do corticosteroide. Troleandomicina e cetoconazol podem inibir o metabolismo dos corticosteroides, ocasionando a diminuição da sua depuração. Conseqüentemente, a dose do corticosteroide deve ser titulada para evitar toxicidade. Os corticosteroides podem aumentar a depuração do ácido acetilsalicílico, portanto o ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela em associação com corticosteroide nos casos de hipoprotrombinemia. Os salicilatos podem ter suas concentrações séricas diminuídas ou aumentar o risco de toxicidade durante o uso concomitante com corticosteroides. Os corticosteroides diminuem os efeitos dos anti-coagulantes cumarínicos. Corticosteroides podem aumentar os efeitos hipocômico de anfotericina B, inibidores da anidrase carbônica e diuréticos (de alça e tiazídicos). Também pode ocorrer um aumento na depleção de cálcio com risco de hipocalcemia *osteoporosis*. Contraceptivos orais e estrógenos

podem alterar o metabolismo e a ligação às proteínas, diminuir a depuração e aumentar a meia-vida de eliminação e os efeitos terapêuticos e tóxicos dos corticosteroides; portanto, a dose do corticosteroide deve ser ajustada durante esta associação. Glicosídeos digitálicos podem aumentar a possibilidade de arritmias ou intoxicação digitálica associada à hipocalcemia. Anti-inflamatórios não-hormonais e álcool podem aumentar a incidência ou a gravidade de ulceração gastrointestinal ou hemorragias. Antiácidos e sequestradores da bile podem reduzir a absorção de corticosteroides e, portanto, a administração deve ter intervalo de 2 horas. Antidiabéticos orais e insulina podem aumentar a glicemia e, portanto, deve-se reajustar a posologia do hipoglicemiante, se necessário. Imunossupressores podem aumentar os riscos de infecções e desenvolvimento de linfomas. Bloqueadores neuromusculares despolarizantes podem aumentar os riscos de depressão respiratória por relaxamento prolongado. Os corticosteroides podem suprimir a resposta às vacinas.

#### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal e Hepática:**

Nenhuma recomendação especificada pelo fabricante.

#### **Monitorização:**

Pressão sanguínea, peso, glicemia e eletrólitos. Monitorizar os índices de coagulação em pacientes submetidos também à terapia com anticoagulantes. Monitorizar função cardíaca e potassemia em pacientes submetidos também à terapia com anfotericina B e inibidores da anidrase carbônica.

#### **Conduta Nutricional:**

**Ganho de peso e retenção hídrica:** realizar refeições equilibradas e saudáveis em ambiente tranquilo, sem pressa, mastigando bem os alimentos. Evitar frituras, alimentos ricos em gorduras, ricos em açúcar e sal. Preferir alimentos cozidos, assados e grelhados. Consumir hortaliças e frutas diariamente e não esquecer que as dietas deverão ser individualizadas.

## **HIDROXIUREIA (ORAL)**

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, antimetabólito.

**Sinônimos:** hidroxycarbamida.

**Apresentação Comercial:** Hydrea 500 mg/cápsula.

**Indicações:** tratamento de melanoma; leucemia mielocítica crônica; câncer de ovário; tratamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; doença falciforme.

**Fator de Risco na Gravidez:** D.

**Lactação:** presente no leite materno/ contraindicada.

**Posologia:** consultar os protocolos individuais por doença.

**Potencial Emetogênico:** mínimo a baixo.

#### **Pré-medicação:**

Se necessário:

Metoclopramida 10 - 40 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n.

Opcional: lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n e omeprazol ou ranitidina.

Monitorizar reações distônicas; usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas para reações distônicas.

#### **Preparo/Administração:**

Se o paciente preferir ou for incapaz de engolir cápsulas, o conteúdo da cápsula

pode ser transferido para um copo de água e ingerido imediatamente. Algum componente inerte usado como veículo na cápsula pode não se dissolver e assim, flutuar na superfície. Os pacientes devem estar conscientizados quanto à cautela da manipulação do fármaco, não permitindo que o pó entre em contato com a pele e mucosas, evitando inclusive a inalação do pó quando da abertura da cápsula. Para reduzir o risco de exposição à hidroxireia, os pacientes devem utilizar luvas descartáveis no manuseio do fármaco assim como lavar as mãos antes e depois do contato com o frasco ou cápsulas.

Se o pó se esparramar, limpar imediatamente com uma toalha úmida descartável e desprezado em um recipiente fechado, como um saco plástico, assim como as cápsulas vazias.

Estabilidade: armazenar em TA, evitar calor excessivo. Manter o frasco bem fechado.

### **Reações Adversas:**

#### **Frequência não definida.**

Cardiovasculares: edema;

Dermatológicas: alopecia, alterações cutâneas similares às da dermatomiosite, atrofia cutânea, atrofia ungueal, câncer de pele, descamação, eritema facial, eritema periférico, gangrena, hiperpigmentação, pápulas violetas, pigmentação ungueal, rash cutâneo maculopapular, ressecamento da pele, toxicidades vasculíticas cutâneas, ulcerações vasculíticas;

Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia;

Gastrointestinais: anorexia, constipação, diarreia, estomatite, irritação GI e mucosite (potencializadas pela radioterapia), náusea, pancreatite, vômito;

Geniturinárias: disúria (rara);

Hematológicas: citopenias persistentes, eritropoese megaloblástica, hemólise, leucemias secundárias (uso prolongado), macrocitose, mielossupressão (principalmente leucopenia; início: 24 - 48 horas; nadir: 10 dias; recuperação: 7 dias após a suspensão do medicamento; a reversão da contagem leucocitária ocorre rapidamente, mas a da contagem plaquetária pode levar 7 a 10 dias), redução do ferro sérico, trombocitopenia e anemia;

Hepáticas: aumento de enzimas hepáticas, hepatotoxicidade;

Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza, neuropatia periférica;

Renais: aumento de BUN, aumento de creatinina;

Respiratórias: dispneia, fibrose pulmonar, infiltrados pulmonares difusos agudos;

SNC: alucinações, calafrios, cefaleia, crises convulsivas, desorientação, febre, mal-estar, sonolência (relacionada à dose), tontura.

### **Interações Medicamentosas:**

Evitar uso concomitante da hidroxireia com natalizumabe e vacina de vírus vivos. A hidroxireia pode aumentar os níveis/efeitos da leflunomida, natalizumabe e vacinas de micro-organismos vivos.

Os níveis/efeitos da hidroxireia podem ser aumentados por didanosina, trastuzumabe. A hidroxireia pode diminuir os níveis/efeitos das vacinas de organismos inativados e vivos.

Os níveis/efeitos da hidroxireia podem ser diminuídos pela equinócea.

### **Ajuste de Dose em Insuficiência Renal:**

Pacientes diagnosticados com anemia falciforme e com  $Cl_{cr} < 60$  mL/min ou nefropatia em estágio final devem ter a dose inicial reduzida para 7,5 mg/kg. A dose deve ser titulada até a obtenção da resposta e evitando-se a toxicidade (consultar a dose usual).

Outras indicações:

Clcr 10 - 50 mL/min: administrar 50% da dose normal.

Clcr < 10 mL/min: administrar 20% da dose normal.

Pacientes em hemodiálise devem ter a dose administrada após a sessão de diálise. Não há necessidade de dose suplementar. A hidroxiureia é um composto de baixo peso molecular com alta hidrossolubilidade que pode ser livremente dialisável; no entanto, não foram realizados estudos clínicos que confirmem essa hipótese.

### Ajuste de Dose em Insuficiência Hepática

Nenhuma recomendação específica disponível, porém recomenda-se a monitorização para toxicidade da medula óssea em pacientes com insuficiência hepática.

### Monitorização:

Hemograma com contagem diferencial e plaquetas, provas de função renal e função hepática, uricemia.

Pacientes diagnosticados com anemia falciforme devem ser monitorizados a cada 2 semanas. Se ocorrer toxicidade, suspender o tratamento até a recuperação da medula óssea e reiniciar com uma dose menor do que a que produziu a toxicidade (2,5 mg/kg/dia). Se não ocorrer toxicidade nas 12 semanas seguintes, a dose subsequente deve ser aumentada em 2,5 mg/kg/dia. A menor dose de hidroxiureia alternada com eritropoetina pode diminuir a mielotoxicidade e aumentar os níveis de hemoglobina fetal em pacientes que não foram beneficiados pela hidroxiureia isoladamente.

Faixa aceitável: neutrófilos  $\geq 2.500$  células/mm<sup>3</sup>, plaquetas  $\geq 95.000$ /mm<sup>3</sup>, hemoglobina > 5,3 g/dL e reticulócitos  $\geq 95.000$ /mm<sup>3</sup>, se a concentração de hemoglobina for < 9 g/dL.

Faixa tóxica: neutrófilos < 2.000 células/mm<sup>3</sup>, plaquetas < 80.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina < 4,5 g/dL e reticulócitos < 80.000/mm<sup>3</sup>, se a concentração de hemoglobina for < 9 g/dL.

### Conduta Nutricional:

**Anorexia:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Constipação/obstipação:** consumir alimentos ricos em fibras como: frutas frescas, frutas secas, produtos integrais, leguminosas e hortaliças; ingerir líquidos adequadamente, nos intervalos das refeições, para auxiliar no funcionamento intestinal.

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Mucosite ou Odinofagia:** evitar os alimentos ácidos, picantes, crocantes, duros, cortantes ou que possam machucar a mucosa; preferir alimentos macios e, se houver necessidade de alteração na consistência, utilizar alimentos pastosos ou líquidos. Não consumir alimentos em temperaturas extremas (muito quente ou muito fria) e bebidas com gás ou alcoólicas. Se necessário, incluir complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Náuseas e vômitos:** evitar consumir líquidos durante as refeições; não ficar próximo da área do preparo de alimentos; preferir alimentos gelados e/ou em temperatura ambiente e de fácil digestão; ingerir líquidos em pequena

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: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

**Preparo/Administração:**

Reconstituição: reconstituir o frasco 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°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 doxorubicina não está clara. Alguns investigadores não relatam aumento da toxicidade cardíaca com doses orais cumulativas de idarrubicina de até 540 mg/m<sup>2</sup>; outros relatos

sugerem uma dose IV cumulativa máxima de 150 mg/m<sup>2</sup>.

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, inibidores 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:  $\geq 2$  mg/dL: administrar 75% da dose.

Hemodiálise: é improvável haver remoção significativa do medicamento baseando-se em suas características físicoquímicas.

Díalise peritoneal: é improvável haver remoção significativa do medicamento baseando-se em suas características físicoquímicas.

#### 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, rabiomiossarcoma 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: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

**Preparo/Administração:**

Reconstituição: reconstituir o frasco 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, mal-estar, 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, urinalise (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 Linfóide 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 fluido, edema facial, dor no peito;

SNC: fadiga, febre, dor de cabeça, tontura, insônia, depressão, ansiedade, calafrios;

Dermatológicas: rash cutâneo, alopecia, prurido;

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia;

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, câimbras 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 da 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, hematuria, 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, linfadenopatia, edema macular, melena, diminuição da memória, dor de cabeça, miopatia, neurite óptica, palpitação, pancreatite, pericardite, petéquias, 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, eplerenona, everolimo, fentanila, fesoterodina, halofantrina, ixabepilona, leflunomida, maraviroque, natalizumabe, nebiivolol, 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, deferassirox, equinacea, 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 (Cl 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/m<sup>2</sup>/dia, reduzir a dose para 200 mg/m<sup>2</sup>/dia.

Se dose atual 340 mg/m<sup>2</sup>/dia, reduzir a dose para 260 mg/m<sup>2</sup>/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 inicial 400 mg/dia em adultos ou 260 - 340 mg/m<sup>2</sup>/dia em criança), mastocitose sistêmico 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 × 10<sup>9</sup>/L e/ou plaquetas < 50 × 10<sup>9</sup>/L: aguardar até que a contagem absoluta de neutrófilos ≥ 1,5×10<sup>9</sup>/L e plaquetas ≥ 75 × 10<sup>9</sup>/L; retomar o tratamento com a dose inicial original. Para neutropenia recorrente ou trombocitopenia, aguardar até a recuperação e reinstaurar o tratamento com a dose reduzida conforme abaixo:

Criança ≥ 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 linfóide aguda Ph+: (dose inicial 600 mg): se contagem absoluta dos neutrófilos < 0,5 × 10<sup>9</sup>/L e/ou plaquetas < 10 × 10<sup>9</sup>/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 × 10<sup>9</sup>/L e plaquetas ≥ 20 × 10<sup>9</sup>/L, então retomar o tratamento com 300 mg.

Mastocitose sistêmico 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 × 10<sup>9</sup>/L e plaquetas ≥ 75 × 10<sup>9</sup>/L; retomar o tratamento com a dose prévia.

DFSP (dermatofibrossarcoma *protuberans*): Se a contagem absoluta de neutrófilos < 1 × 10<sup>9</sup>/L e/ou plaquetas < 50 × 10<sup>9</sup>/L, aguardar até a contagem absoluta de neutrófilos ≥ 1,5 × 10<sup>9</sup>/L e plaquetas ≥ 75 × 10<sup>9</sup>/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 reinstaurar 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 sistêmico 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 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.

## 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 anquilosante; 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 ( $\leq 1,2$  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, conforme 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).

**Reações 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, coledocite, 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:

Evitar o uso concomitante de infliximabe com abatacepte, anacinra, canakinumabe, certolizumabe pegol, natalizumabe, rilonacepte, vacina BCG, vacinas (vírus vivos).

O infliximabe pode aumentar os níveis e efeitos de abatacepte, anacinra, canakinumabe, 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 irresssecável 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: 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: 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.

### **Reações 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, hipotireoidismo, 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, mielofibrose, 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 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.

**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: ondansetrona 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/m<sup>2</sup>); 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  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ , a contagem plaquetária ser  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  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, deve-se considerar a suspensão da irinotecano. Ver tabelas a seguir:

## Esquema com um único agente: modificações da dose recomendadas<sup>1</sup>

Grau de toxicidade do NCI <sup>2</sup> (valor)	Durante um ciclo terapêutico	No início de ciclos terapêuticos subsequentes (após recuperação adequada), comparada à dose inicial do ciclo prévio <sup>1</sup>	
	Semanalmente	Semanalmente	1 vez a cada 3 semanas

<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/m <sup>2</sup> até a dose máxima de 150 mg/m <sup>2</sup>	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/mm <sup>3</sup> )	Suspender a dose até o grau ser $\leq 2$ e, em seguida, 25 mg/m <sup>2</sup>	25 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>
4 (< 500/mm <sup>3</sup> )	Suspender a dose até o grau ser $\leq 2$ e, em seguida, 50 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>
Febre neutropênica (neutropenia grau 4 e febre $\geq$ grau 2)	Suspender a dose até a resolução e, em seguida, 50 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>	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.		

### Diarreia

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/m <sup>2</sup>	Manter a dose	Manter a dose
3 (7-9 evacuações/dia > pré-tratamento)	Suspender a dose até o grau ser $\leq 2$ e, em seguida, 25 mg/m <sup>2</sup>	25 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>
4 ( $\geq 10$ evacuações/dia > pré-tratamento)	Suspender a dose até o grau ser $\leq 2$ e, em seguida, 50 mg/m <sup>2</sup>	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 $\leq 2$ e, em seguida, 25 mg/m <sup>2</sup>	25 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>
4	Suspender a dose até o grau ser $\leq 2$ e, em seguida, 50 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>

## Esquema com um único agente: modificações da dose recomendadas<sup>1</sup>

Grau de toxicidade do NCI <sup>2</sup> (valor)	Durante um ciclo terapêutico	No início de ciclos terapêuticos 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
<b>Neutropenia</b>		
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/mm <sup>3</sup> )	Suspender a dose até o grau ser $\leq 2$ e, em seguida, a dose em 1 nível	a dose em 1 nível
4 (< 500/mm <sup>3</sup> )	Suspender a dose até o grau ser $\leq 2$ e, em seguida, a dose em 2 níveis	a dose em 2 níveis
Febre neutropênica (neutropenia grau 4 e febre $\geq$ 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.	
<b>Diarréia</b>		
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 ( $\geq 10$ evacuações/dia > pré-tratamento)	Postergar a dose até a resolução do quadro e, em seguida, a dose em 2 níveis	a dose em 2 níveis
<b>Outras toxicidades não-hematológicas<sup>3</sup></b>		
1	Manter a dose	Manter a dose
2	Suspender a dose até o grau ser $\leq 1$ e, em seguida, a dose em 1 nível	Manter a dose
3	Suspender a dose até o grau ser $\leq 2$ e, em seguida, a dose em 1 nível	a dose em 1 nível
4	Suspender a dose até o grau ser $\leq 2$ 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, 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.

# 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;

Respiratórias: dispneia, infecção do trato respiratório superior; tosse;

Miscelâneas: hipersensibilidade, 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, disфонia, enterocolites, eritema multiforme, hemorragia gastrointestinal, gastroparesia, aumento Gama-glutamyltransferase, 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 CYP3A4.

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 ( $Cl_{cr} > 30$  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 ajuste.

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/m<sup>2</sup> 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 hipersensibilidade, 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.

### Reações 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 CYP2C8 (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  $\geq$  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, hipocalcemia;

Gastrointestinais: diarreia, constipação, náusea, perda de peso, dispepsia, anorexia, dor abdominal;

Geniturinário: 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, dispneia, faringite, epistaxe, infecção do trato respiratório superior, pneumonia.

**1 a 10%**

Cardiovasculares: edema, trombose venosa profunda, hipertensão, dor no peito, palpitação, fibrilação atrial, síncope;

Sistema Nervoso Central: hipoestesia, dor, depressão;

Dermatológicas: hematomas, celulites, eritema;

Endócrinas e metabólicas: hipotireoidismo, hipomagnesemia, hipocalcemia;

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 ortostática, pancreatite, performance *status* diminuído, isquemia periférica, flebite, hemorragia pós-processuais, colite pseudomembranoso, edema pulmonar, hemorragia retal, anemia refratária, cálculo renal, insuficiência 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, canaquimabe, certolizumabe pegol, natalizumabe, rilonacepte, vacinas (vivos).

Lenalidomida pode aumentar os níveis/efeitos do abatacepte, anacinra, canaquimabe, certolizumabe pegol, leflunomida, natalizumabe, 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  $\geq 60$  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  $\geq 60$  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.

**Reações 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, hipercalemia;

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  $\geq$  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 hortaliças 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 via IM.

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.

**Reações Adversas:**

**Em crianças**

**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 menstruais, diabetes, aumento da tireoide;

Gastrointestinais: disfagia, hemorragia gastrointestinal, obstrução intestinal, úlcera, gastroenterite/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, hipocalcemia, 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 transitente, 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.

**Reações 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.

ou

Adultos (RT, 1995).

Clcr 46 - 60 mL/minuto: administrar 75% da dose normal.

Clcr 31 - 45 mL/minuto: administrar 70% da dose normal.

Clcr  $\leq$ 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 esperma-

togênese 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 equinácia.

### **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, fogaços;

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, batata-doce, 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: ondansetrona ou granisetrona (idem posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

**Preparo/Administração:**

Reconstituição: reconstituir com 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 glicósídeos 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 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).

## 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 multidoso 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 equinácia.

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 imunomoduladora 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 ( $\leq 10$ mg) 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.

**Reações 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, porfiria;

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), anti-reumático.

**Sinônimos:** MTX.

**Apresentação Comercial:** Mianrex 50 mg/2 mL, 500 mg/20 mL e 1g/10 mL frasco injetável.

**Indicações:** tratamento de neoplasias trofoblásticas gestacionais, leucemia linfóide 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: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

#### **Preparo/Administração:**

Diluição: 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:

Bólus à infusão contínua de 24 a 42 horas, conforme protocolo.

Doses <150 mg em bólus.

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, ovogênese e espermatogênese defeituosa;

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), pericardite, 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 esteroidais, 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, saptopterina, 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% da dose.

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  $\mu\text{mol/L}$  24 - 72 horas após a infusão do medicamento.

Concentração tóxica: terapia com baixa dose: > (0,2  $\mu\text{mol/L}$ ) e terapia com altadose: (> 1  $\mu\text{mol/L}$ ).

### **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).

**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), anti-reumático, 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.

**Reações 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 anafiláticas.

**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-esteroidais, 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, saporiterina, 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.

**Reações 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 anti-neoplásicos (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: ClCr > 10 mL/min (administrar 75% da dose normal).

Efeitos da hemodiálise: desconhecidos.

Efeitos 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.

**Reações 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 torácica, 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 equinacea.

#### **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.

#### **Ajuste 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.

### **Reações Adversas:**

#### **> 10%**

Cardiovasculares: edema periférico, edema;

Dermatológicas: petéquias;

Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia;

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, paralisia, distúrbio sensorial, perturbação 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;

Miscelânea: 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 cromossomo 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 lipase, 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, rubor;

Dermatológicas: alopecia, eczema, eritema, hiperidrose, ressecamento da pele, urticária;

Endócrinas e metabólicas: hipofosfatemia, hipocalemia, hipercalemia, 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: disфонia, insônia, tontura, vertigem;

Miscelânea: sudorese noturna.

**< 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)**

Angina, aumento da desidrogenase láctica, aumento da troponina, aumento do BUN, bradicardia, candidíase, cardiomegalia, choque hemorrágico, confusão mental, coronariopatia, crise hipertensiva, depressão, derrame pericárdico, diabetes *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 arterial, flutter cardíaco, gastroenterite, ginecomastia, hematêmese, hematoma, hematuria,

hemorragia GI, hemorragia intracraniana, hemorragia ocular, hemorragia retroperitoneal, hepatite, hepatomegalia, hepatotoxicidade, herpes simples, hiper e hipotireoidismo, hipercalemia, 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, subileo 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 ( $\geq$  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 ( $\leq$  grau 1).

Se a ALT ou a AST estiver 5 vezes acima do limite superior de normalidade ( $\geq$  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 ( $\leq$  grau 1).

#### **Ajuste da Dose na Toxicidade:**

Toxicidade hematológica:

Contagem absoluta de neutrófilos  $1.000/\text{mm}^3$  e/ou plaquetas  $50.000/\text{mm}^3$ . Suspende o tratamento; monitorizar as contagens sanguíneas.

Contagem absoluta de neutrófilos  $1.000/\text{mm}^3$  e de plaquetas  $50.000/\text{mm}^3$  em até 2 semanas: continuar com 400 mg 2 vezes ao dia.

Contagem absoluta de neutrófilos  $1.000/\text{mm}^3$  e/ou plaquetas  $50.000/\text{mm}^3$  por mais de 2 semanas: reduzir a dose para 400 mg 1 vez ao dia.

Toxicidade não hematológica:

Amilase ou lipase  $\geq 2$  vezes o limite superior de normalidade ( $\geq$  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  $\leq 1,5$  vezes o limite superior de normalidade ( $\leq$  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 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.

## 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, fálencia 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 exercicional, 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 nilutamida.

Indutores da CYP2C19, como aminoglutetimida, carbamazepina, fenitoína e rifampina, podem diminuir os níveis e efeitos da nilutamida.

Devido à sua ação sobre certas enzimas microsomais, 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 5HT<sub>3</sub>.

**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, deve-se 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 pós-operatórios 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.

**Reações 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, hipocalcemia, 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 supraventricular, 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: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. omeprazol ou ranitidina, VO.

**Preparo/Administração:**

Diluição: 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, epístaxe, 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 equinácia.

### **Ajuste da Dose na Toxicidade:**

No caso de toxicidade aguda, prolongar o tempo de infusão. Para eventos neurosensoriais 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/m<sup>2</sup> 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 neurosensoriais 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.

### **Reações 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, endurecimento, 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, neuroencefalopatia, 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 supra-ventricular, taquicardia ventricular (assintomática).

#### **Interações Medicamentosas:**

Evitar o uso concomitante da paclitaxel com natalizumabe, vacinas (vivos).

Paclitaxel pode aumentar os níveis/efeitos dos agentes antineoplásicos (antra-ciclinas), doxorubicina, 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 diretrizes 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/m<sup>2</sup> ao longo de 24 horas ou 175 mg/m<sup>2</sup> 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  $\leq 1,5$  mg/dL, ajustar a dose para 135 mg/m<sup>2</sup>;
- 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/m<sup>2</sup>;
- os valores das transaminases forem  $\geq$  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/m<sup>2</sup>;
- 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/m<sup>2</sup>;
- 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/m<sup>2</sup>;
- o valor das transaminases for  $\geq$  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/mm<sup>3</sup>. 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 /mm<sup>3</sup> 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: 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 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, endureção, 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, pancreatite, 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/mm<sup>3</sup>) 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/m<sup>2</sup>.

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

auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

## PALONOSETRONA

**Categoria Terapêutica:** antiemético; antagonista seletivo do receptor para 5-HT<sub>3</sub>.

**Sinônimos:** cloridrato de palonosetrona.

**Apresentação Comercial:** Onicit 0,25 mg/5 mL ampola injetável (contém manitol).

**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.

**Reações 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, fadiga, 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 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.

## 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  $\leq 10$  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  $\leq 1000$  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), hipotireoidismo;

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, fistula 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 glicose (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 x LSN e bilirrubina superior a 2 x 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: disfagia, 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  $< 500/\text{mm}^3$  e contagem plaquetária  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  no nadir: reduzir a dose para 75% da dose prévia de pemetrexede e cisplatina;

- contagem plaquetária no nadir  $< 50.000/\text{mm}^3$  (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 suspenso 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 ser 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: 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 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 - 50 mL 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.

**Reações 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 peteiquial, 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, xerofthalmia;

Renais: aumento de creatinina, função renal anormal, insuficiência renal, litíase renal, nefropatia;

Respiratórias: broncoespasmo, faringite, asma, sinusite, pneumonia, broncoespasmo, edema laringeo, 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: 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:**

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, anafilaxia;  
Hematológicas: neutropenia, anemia, leucopenia;  
Neuromusculares e esqueléticas: artralgia, mialgia;  
Respiratórias: infecção do trato respiratório superior; nasofarínjite, 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), oligoidrânio 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 desinfetante com hipoclorito; em alguns casos, é necessário restringir alimentos crus.

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**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:** Folutyn 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.

### **Reações 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: hipocalcemia;

Respiratórias: tosse, epistaxe, dispneia, dor faringolaríngea;

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, odinofagia.

### **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 equinácia.

### **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/m<sup>2</sup> (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 filgrastim, 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 filgrastim, 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/m<sup>2</sup> quando atingir ≤ grau 1; grau 4 - interromper tratamento. Exceto mucosites: grau 3 - omitir dose e reiniciar com 20 mg/m<sup>2</sup> 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, bupiriona, carbamazepina, ciclobenzaprina, dexametilfenidato, dextrometorfano, linezolida, maprotilina, meperidina, metildopa, metilfenidato, mirtazapina, natalizumabe, propoxifeno, inibidores seletivos da recaptção de serotoninas, agonistas do receptor de serotonina 5HT1D, inibidores da recaptção 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, dextrometorfano, leflunomida, linezolida, lítio, meperidina, metildopa, metilfenidato, mirtazapina, natalizumabe, agentes produtores de ortostases, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, agonistas do receptor de serotonina 5HT1D, inibidores da recaptção de serotonina/norepinefrina, antidepressivos tricíclicos, moduladores de serotonina, vacinas (vivos), antagonistas da vitamina K.

Os níveis/efeitos da procarbazina podem ser aumentados por altretamina, opioides anilidopiperidínicos, bupiriona, 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:

*Floyd, 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 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.

## **RANITIDINA**

**Categoria Terapêutica:** antiúlcera, inibidor da secreção ácida gástrica,

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%, NaHCO<sub>3</sub> 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; injeção IM a cada 6 - 8 horas.

**Potencial vesicante/irritante:** não consta.

### **Reações Adversas:**

Frequência não definida.

Cardiovasculares: angina, bradicardia, parada cardíaca, hipotensão;

Dermatológicas: alopecia, dermatite de contato, fotossensibilidade, *rash*, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica por conta da droga;

Endócrinas e metabólicas: ginecomastia, hiperprolactemia, deficiência de vitamina;

Gastrointestinais: câncer gástrico, enterocolite necrotizante em fetos ou recém-nascidos, 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 teofila. 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 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.

## 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; linfoma 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.

**1 a 10%**

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 láctica.

**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 GI, 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 JC, 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 certolizumabe pegol, agentes hipoglicemiantes, leflunomida, natalizumabe, vacinas (vivos).

Os níveis/efeitos do rituximabe podem ser aumentados por abciximabe, anti-hipertensivos, 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, trombocitopenia, 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) diminuíram respectivamente 32% e 61%. Aumentou aproximadamente 100% a exposição a metabólitos 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 x 10<sup>9</sup>/L - interromper o tratamento.

### Ajuste de Dose no uso concomitante com Fortes Inibidores de CYP3A4:

Contagem de plaquetas > 100 x 10<sup>9</sup>/L - administrar 10 mg 2 vezes ao dia; Contagem de plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/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 hortaliças 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-hemorragias, 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 3º 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
Pediatría	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 de 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; seps.

#### < 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais)

Reação anafilactóides, 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 injeção.

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 irrecorrível.

**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, hipotireoidismo, ICC, icterícia, infarto do miocárdio, infecção, insuficiência cardíaca, insuficiência renal aguda, ostealgia, pancreatite, perfuração GI, refluxo GI, rinorreia, síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, tromboembolia, zumbido.

### **Interações Medicamentosas:**

O sorafenibe pode aumentar os níveis e efeitos de docetaxel, doxorubicina, 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.

**Reações 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 gastroesofágico/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, hipotireoidismo;

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 GI, 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 biodisponibilidade do sunitinibe.

### Ajuste 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  $\geq$  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 intestinal.

**Xerostomia:** estimular o consumo de bebidas cítricas, de goma de mascar e balas de limão; líquidos às refeições e nos horários intermediários. Consumir preparações com molhos, caldos e sopas.

**Neutropenia:** redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

**Anemia:** aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

## 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.

**Reações 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, hipotireoidismo, insuficiência renal aguda, letargia, leucemia mielógena crônica, leucocitose, linfedema, linfopenia, metrorragia, 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 anacina. 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 e 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, fadiga;

Dermatológicas: alopecia;

Endócrinas e metabólicas: oligomenorreia, dor na mama, distúrbios 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/seps, 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, hipercalemia, 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, pneumonite 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 hortaliças e frutas diariamente e não esquecer que as dietas deverão ser individualizadas.

**Anemia:** aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

## TEGAFUR-UFT (ORAL)

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, antimetabólito (antagonista da pirimidina).

**Sinônimos:** uracila e ftorafur, uracila e tegafur, uracila e tetraidrofuranyl-5-fluoruracila.

**Apresentação Comercial:** Orzel CS 100 mg/cápsula (contém 224 mg de uracila).

**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/m<sup>2</sup>/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, parestesia, ansiedade, diminuição da memória, depressão, confusão;

Dermatológicas: prurido, pele seca, eritema;

Endócrinos e metabólicas: hipercorticismo, 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 e 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 Anafático:** 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*  $\leq 5$  microns.

**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)

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 glicoproteína P, inibidores da protease, trastuzumabe.

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 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.

## TENIPOSÍDEO

**Categoria Terapêutica:** antineoplásico, epipodofilotoxinas.

**Sinônimos:** EPT, VM-26.

**Apresentação Comercial:** Vumon 50 mg/5 mL ampola injetável.

**Indicação:** linfomas malignos; doenças de Hodgkin; leucemia linfocítica aguda; 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: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

**Preparo/Administração:**

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 isentos 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 corres-

pondentes 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, dispnea e broncoespasmos), ocorrendo geralmente em infusões rápidas.

##### **<1%**

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.

#### **Ajuste 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-mercaptapurina.

**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.

#### 1 a 10%

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 (vivos).

Os níveis/efeitos da tioguanina podem ser aumentados por aminossalicilatos (mesalazina, olsalazina, sulfasalazina), 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 maior 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% ( $\geq 5$  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 micron 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 ( $\leq 0,5$  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, fadiga, 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 GI. 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; anti-reumático, modificador da doença.

**Sinônimos:** atlizumab.

**Apresentação Comercial:** Actemra 80 mg/4 mL e 200 mg/10 mL frasco-ampola 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 anti-reumáticos 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, gastroenterite, 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 abcximabe, 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:** Hycantin 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 (ClCr 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 e rifamicinas, podem diminuir os níveis e efeitos do toremifeno.

**Ajuste 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 hipercalemia 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: ondansetrona 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/m<sup>2</sup>.

**Potencial vesicante/irritante:** irritante.

#### **Reações Adversas:**

##### **>10%**

Sistema Nervoso Central: fadiga, febre e cefaleia;

Dermatológicas: síndrome mão-pé, alopecia, exantema;

Endócrinas e metabólicas: hipopotassemia, hipofosfatemia;

Gastrointestinais: náusea, 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 imunossuppressores. Os pacientes que receberem a leflunomida e outro imunossupressor devem ser monitorizados mensalmente quanto à mielossupressão.

Os imunossuppressores 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.

Imunossuppressores 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 imunossuppressores neutropênicos.

Os imunossuppressores 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 imunossuppressores.

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  $<1500/\text{mm}^3$ , plaquetas  $<100.000/\text{mm}^3$ , hemoglobina  $<9 \text{ g/dL}$ , bilirrubina  $>\text{LSN}$  (limite superior ao normal) fosfatase alcalina não proveniente de ossos, ALT, e AST 2,5 vezes  $>$  que LSN; albumina  $<25 \text{ g/L}$ , ou creatinina sérica  $>1.5 \text{ mg/dL}$  ou Clcr  $<60 \text{ mL/minute}$ . 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  $<500/\text{mm}^3$ , plaquetas  $<25.000/\text{mm}^3$ , bilirrubina  $>\text{LSN}$ , 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, vômito, 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: Doxorubicina 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> durante 24 horas a cada 3 semanas.

Para o caso de toxicidade recorrente severa, reduzir a dose para 1 mg/m<sup>2</sup> 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 doxorubicina 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); bibliirrubina, 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 intestinal.

**Anorexia ou perda de peso:** ingerir alimentos conforme aceitação, em pequenas quantidades (2/2 horas ou 3/3 horas); fracionar as refeições em 4 a 6 vezes ao dia. Elaborar preparações coloridas e variadas, e incluir novos alimentos no cardápio. Consumir alimentos calóricos e, se necessário, utilizar complemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico.

**Diarreia:** evitar consumir leites e derivados, frutas e sucos de frutas laxativas, alimentos que contenham grãos ou farinhas integrais, leguminosas e verduras (como: brócolis, couve-flor, couve, alface). Estimular a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

**Neutropenia:** redobrar a atenção à higienização e no preparo dos alimentos para evitar infecções; lavar frutas e hortaliças em água corrente e colocá-las em imersão em solução desinfetante com hipoclorito; evitar alimentos mal cozidos ou mal passados. Em alguns casos será necessário restringir alimentos crus (consultar seu médico e/ou nutricionista).

**Anemia:** aumentar o consumo de alimentos de origem animal, fontes de ferro como: carnes bovinas, aves, peixes e fígado de boi ou de galinha. Ingerir também alimentos vegetais, fontes de ferro como: leguminosas, frutas secas, vegetais de cor verde escuro. Evitar consumir, ao mesmo momento, outros alimentos que prejudiquem a absorção de ferro, como por exemplo: chá preto, café, farelo de trigo, chocolate e alimentos ricos em cálcio (leite e derivados). Consumir alimentos ricos em vitamina C (laranja, limão, abacaxi, acerola e kiwi) pois auxiliam na absorção do ferro de alimentos de origem vegetal.

**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 hortaliças 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, dor, 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, hipotireoidismo, 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 antraciclina 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 antiquméricos humanos. O trastuzumabe pode aumentar a incidência de neutropenia e/ou neutropenia febril quando utilizado em combinação com quimioterapia mielosupressiva. Uso concomitante de trastuzumabe e varfarina pode aumentar o risco de sangramento.

### Ajuste 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.

**Reações 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, hipercalemia, 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 aminocaprílico, aprotinina, ácido tranexâmico) pode aumentar o risco de trombose. O uso concomitante com tetraciclina 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:** As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

**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-alfa.

**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: ondansetrona ou granisetrona (idem Posologia D1) ou dexametasona 12 mg, VO.

Opcional: aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO no D2 e D3. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n, D1 a D4. Omeprazol ou ranitidina, VO.

**Preparo/Administração:**

Diluição: 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, cervicalgia, dor nos membros, tremor;  
Respiratórias: tosse, dispneia, epistaxe, hipóxia, derrame pleural, sinusite, gotejamento retrorinal, 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, sepsse.

### **Relatos após comercialização:**

Bloqueio AV, disritmia 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 Ia 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 arsênio).

### **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 tranquilo, sem pressa, mastigando bem os alimentos. Evitar frituras, alimentos ricos em gorduras e 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.

## 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: 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:**

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.

#### **Ajuste 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, batata-doce, 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.

### **Reações Adversas:**

#### **> 10%**

Cardiovasculares: hipertensão;

Sistema Nervoso Central: dor de cabeça, fadiga, astenia, insônia, dispneia;

Dermatológicas: acne, prurido, pele seca;

Endócrinas e metabólicas: diminuição dos níveis de cálcio, diminuição dos níveis de glicose, hipocalcemia;

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, fadiga (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, hipocalcemia (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;

Hemorragias: 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  $\geq 30$  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 BRAFV600E.

**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.

### Reações 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: fadiga, piroxia, astenia, disgeusia, dor de cabeça;

Gastrointestinais: náusea, vômito, diarreia, constipação, diminuição do apetite.

## 1 a 10%

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)

Necrólise 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 fosfatase 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 paraplético, 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 camicífuga 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 quando 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 benzílico 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.

### **Reações 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, câimbras, 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 deferassirox, 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: piroxia, 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.

## < 1%

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, síndrome 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 doxorubicina lipossomal pode aumentar a exposição da vinflunina em 15 - 30%. A vinflunina pode diminuir a AUC da doxorubicina lipossomal em 2 - 3 vezes (concentrações do metabólito doxorubicinol 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 (deuração 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/m<sup>2</sup>, 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	Grau de Child Pugh		Tempo de Protrombina		Bilirrubina		Transaminases		Gama-glutamil Transferases
Nível 1 320 mg/m <sup>2</sup>	-	-	> 70%VN	e	> LSN e < 1,5xLSN	e/ou	> 1,5 LSN e < 2,5xLSN	e/ou	> LSN e < 5xLSN
Nível 2 250 mg/m <sup>2</sup>	A	ou	≥ 60%VN	e	> 1,5xLSN e ≥ 3xLSN	e	> LSN	e/ou	> 5xLSN
Nível 3 200 mg/m <sup>2</sup>	B	ou	≥ 50%VN	e	> 3xLSN	e	> LSN	e	> 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/mm<sup>3</sup> ou plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup> no dia da administração, o tratamento deve ser adiado até a recuperação (CAN ≥ 1.000/mm<sup>3</sup> e plaquetas ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>). Se a recuperação não ocorrer dentro de 2 semanas, o tratamento deverá ser interrompido definitivamente. Em caso de neutropenia de grau 4 (CAN < 500/mm<sup>3</sup>) 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 grau 0, 1 ou o inicial (linha de base).

(NCI CTC v 2.0) <sup>*</sup>	Primeiro Acontecimento	2º Acontecimento Consecutivo	3º Acontecimento Consecutivo	Primeiro Acontecimento	2º Acontecimento Consecutivo
Neutropenia Grau 4 (CAN < 500/mm <sup>3</sup> ) < 7 dias	280 mg/m <sup>2</sup>	250 mg/m <sup>2</sup>	Descontinuação definitiva do tratamento	250 mg/m <sup>2</sup>	Descontinuação definitiva do tratamento
Neutropenia Febril (CAN < 1000/mm <sup>3</sup> e febre de ≥38,5° C)					
Mucosite ou Obstipação Grau 2 > 5 dias ou > 3 qualquer duração					
Qualquer outra toxicidade Grau > 3 (exceto vômitos e náuseas de Grau 3)					

\* 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 1º ao dia 5º ou 7º do ciclo do tratamento. Os doentes com risco elevado de obstipação (tratamento concomitante com opiáceos, carcinoma peritoneal, massas abdominais, cirurgia abdominal importante prévia) devem ser medicados com polietilenoglicol desde o dia 1º ao dia 7º, administrado uma vez por dia de manhã antes do pequeno-almoço. No caso de obstipação de grau 2 durante mais de 5 dias e grau  $\geq 3$  de qualquer duração, a dose de vinflunina deve ser ajustada (ver tabela acima). No caso de qualquer toxicidade gastrointestinal de grau  $\geq 3$  (exceto vômitos ou náuseas) e de mucosite (grau 2 durante mais de 5 dias e grau  $\geq 3$  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.

## VINOURELBINA

**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: 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: 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  $\leq 2$  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 suberoilânilida 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.

### Ajuste 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 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.

**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



**ALBERT EINSTEIN**  
**HOSPITAL ISRAELITA**  

---

**ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA**

## ÍNDICE REMISSIVO .....

### A

Abatacepte.....	330, 345, 425
Abciximabe.....	330, 413, 440
Abiraterona .....	84, 156, 157, 506
Acetaminofeno .....	151
Acetato de Ciproterona.....	228
Acetato de Megestrol .....	354
Aciclovir .....	103, 108, 114, 115, 116, 117, 118, 119
Ácido Acetilsalicílico.....	316, 329
Ácido Folínico/Fólico.....	51, 57, 59, 61, 66, 67, 79, 80, 83, 93
Ácido Nalidixico.....	356, 358
Ácido Valpróico.....	431, 476
Acitretin .....	365, 367, 368
Actinomicina .....	246, 247
Adoc.....	74
Aflibercept.....	158, 504
Agonistas do Receptor de Serotonina ....	408
Albumina .....	83
Aldeido Desidrogenase.....	230
Aldelesleucina.....	170, 172, 174, 175, 177, 501, 502, 504
Alentuzumabe .....	117, 118, 119, 164, 165, 503
Alfainterferona.....	134, 176, 499, 501, 502, 503
Alfainterferona 2a .....	166, 168
Alfainterferona 2a Peguilada .....	173
Alfainterferona 2b.....	149, 153, 169, 170, 172
Alfainterferona 2b Peguilada.....	176
Alfainterferona 2b Recombinante .....	170
Alfapeginterferon .....	149
Alfapeginterferona 2a.....	173, 175
Alfapeginterferona 2b.....	176
Alfentanil .....	241
Alfuzosina.....	249, 326, 342, 377, 422, 476
Almotriptano.....	326
Alosetrona .....	326
Alopurinol.....	103, 115, 116, 117, 118, 119, 192, 225, 227, ..... 232, 360, 374, 401
Alpharadin.....	86
Alprazolam.....	504
Altretamina.....	179, 408, 506
Amifostina.....	180, 181, 501, 502
Aminofilina.....	183
Aminoglutetimida .....	182, 183, 284, 293, 301, 316, 335, 354, 380, ..... 383, 391, 419, 444, 463, 474
Aminossalicilatos .....	437
Amiodarona.....	419

Anacinra .....	330, 345, 425
Anastrozol .....	25, 26, 32, 94, 183, 184, 427
Anfotericina B.....	262, 316, 317
Anilidopiperidínicos.....	408
Anticorpo Monoclonal anti CD-20.....	411
Antidepressivos Tricíclicos .....	179, 408
Antifúngicos Azólicos .....	283, 335, 390, 463, 474
Antigenemia.....	118, 119
Antraciclina.....	194, 224, 227, 251, 252, 253, 264, 270, 273, ..... 277, 320, 387, 390, 451, 457
Apomorfina .....	315, 383, 392
Aprepitanto .....	160, 167, 170, 181, 184, 185, 186, 189, 192, ..... 217, 219, 223, 224, 230, 233, 243, 246, 252, ..... 253, 262, 270, 278, 286, 320, 322, 334, 352, ..... 352, 356, 364, 384, 434, ..... 445, 454, 501
Ara C .....	101, 102, 104, 115, 233
Artemeter.....	342
Asparaginase.....	107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 133, ..... 186, 188, 262, 503
Atazanavir .....	156, 241, 335, 410, 453, 461
Atizumabe.....	439
Atropina .....	334, 501
Atomoxetina .....	408
Axitinibe.....	506
Azacitidina.....	101, 189, 190, 501

## **B**

Barbituratos.....	262, 289, 425
BCNU.....	218
Bendamustina.....	118, 122, 137, 191, 192, 501
Benzidramina.....	264
Benzodiazepínicos.....	183, 185
Bevacizumabe.....	29, 37, 38, 39, 41, 51, 52, 58, 63, 75, 77, 87, ..... 96, 97, 98, 99, 149, 193, 194, 252, 254, 271, ..... 275, 279, 321, 335, 421, 422, 503
Bexaroteno.....	195, 196, 197, 506
Bicalutamida .....	85, 197, 198
Bilirrubina.....	108, 114
Bis Cloronitrosureia .....	218
Bleomicina.....	88, 89, 99, 120, 136, 139, 199, 200, 220, 232, ..... 309, 503
Bloqueadores de cálcio.....	183
Bortezomibe .....	125, 135, 136, 137, 201, 202, 503
Bosentana.....	419

## ÍNDICE REMISSIVO .....

Bosutinibe.....	506
Brentuximabe.....	204, 205
Brentuximabe Vedotina.....	121, 203, 204, 502, 503
Bupropiona.....	408, 419, 439
Buspirona.....	408
Bussulfano.....	206, 207, 208, 209, 501, 506

### C

Cabazitaxel.....	83, 210, 211, 212, 502
Cafeína.....	262, 408, 461
Cálcio.....	84
Calcitriol.....	262
Calvert.....	218
Camptotecina.....	333, 334
Canaquimumabe.....	330, 345
Capecitabina.....	26, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 39, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 52, 53, 54, 55, 194, 213, 214, 215, 340, 506
Carbamazepina.....	156, 241, 284, 293, 301, 335, 380, 383, 390, 391, 408, 419, 433, 444, 461, 463, 474
Carboplatina.....	24, 27, 28, 30, 31, 48, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 78, 79, 81, 82, 83, 86, 87, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 120, 125, 139, 141, 153, 216, 217, 218, 309, 501
Carboxamida.....	243
Cardioxane.....	262
Carfilzomibe.....	502
Carmustina.....	75, 76, 77, 127, 128, 152, 218, 219, 220, 501
Carvedilol.....	214
Casopfungina.....	103, 262
Catumaxumabe.....	502
Certolizumabe Pegol.....	330, 345, 413
Cetoconazol.....	85, 156, 204, 241, 283, 301, 316, 335, 390, 410, 411, 415, 453, 461, 470
Cetuximabe.....	35, 37, 38, 40, 50, 58, 69, 70, 79, 221, 222, 223, 503
Ciclesonida.....	326
Ciclobenzaprina.....	408
Ciclofosfamida.....	18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 29, 63, 65, 73, 74, 80, 82, 103, 106, 107, 108, 109, 110, 112, 113, 114, 115, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 136, 137, 143, 144, 206, 209, 223, 224,

.....	225, 226, 227, 228, 263, 358, 451, 501, 506
Ciclosporina .....	183, 241, 244, 262, 271, 289, 291, 326, 354,
.....	356, 358, 363, 365, 367, 368, 433, 451
Cimetidina.....	220, 279
Ciprofloxacino .....	21, 103, 107, 114, 192, 249, 301, 342, 365,
.....	368, 377, 422
Ciproterona.....	86, 228, 229
Cisaprida .....	185
CisFU - RT .....	70
Cisplatina.....	42, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56,
.....	57, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 68, 69, 70, 71, 72,
.....	73, 74, 78, 79, 80, 81, 82, 88, 89, 90, 91, 92,
.....	93, 94, 95, 98, 99, 100, 120, 124, 125, 139,
.....	140, 141, 148, 152, 153, 180, 181, 230, 231,
.....	232, 268, 269, 271, 309, 310, 356, 382, 398,
.....	442, 474, 501
Citalopram.....	183
Citarabina.....	101, 102, 103, 104, 107, 108, 109, 110, 111,
.....	112, 113, 114, 115, 119, 120, 124, 125, 126,
.....	127, 128, 129, 130, 131, 132, 134, 225, 233,
.....	234, 235, 256, 364, 501, 502, 503
Cladribina.....	101, 102, 138, 236, 237, 503
Claritromicina.....	156, 183, 241, 283, 301, 335, 390, 461, 463,
.....	474
Clereance de Creatinina.....	108, 114
Clofarabina .....	501
Clorambucila.....	115, 116, 238, 239, 506
Cloraminofeno.....	238
Cloranfenilcol.....	225
Clordiazepóxido.....	380
Cloridrato de Arabinosina .....	233
Cloridrato de Difenidramina.....	264
Cloridrato de Mecloretamina .....	352
Cloridrato de Palonesterona.....	392
Cloridrato de Pidorrubicina .....	277
Clopidogrel.....	202
Clorpromazina.....	425
Codeína.....	326, 377
Colchicina .....	185, 232, 326, 342
Colírio de Dexametasona.....	102, 103, 104, 107, 108, 109
Conivaptana.....	211, 446
Corticorelina.....	262
Corticosteroide.....	156, 157, 162, 185, 209, 235, 244, 260, 269
.....	315, 316, 317, 329, 333, 504
Co-Vidarabina .....	399

## ÍNDICE REMISSIVO .....

Creatinina.....	108, 113, 114, 161, 162, 168, 171, 172, 177,
.....	190, 198, 206, 209, 217, 218, 225, 228, 229,
.....	231, 232, 235, 249, 252, 254, 256, 258, 263,
.....	264, 274, 279, 281, 288, 292, 304, 305, 308,
.....	318, 321, 323, 325, 340, 345, 346, 348, 349,
.....	364, 366, 369, 370, 371, 374, 376, 377, 381,
.....	382, 384, 385, 387, 390, 391, 398, 401, 403,
.....	411, 421, 422, 424, 427, 432, 442, 443, 446,
.....	447, 451, 470, 473, 476
Crizotinibe.....	62, 240, 241, 501, 506
Cytostasan.....	191

## D

Dabigatrana.....	262, 271, 342, 377
Dacarbazina.....	142, 143, 146, 148, 150, 153, 243, 244,
.....	303, 304, 419, 501
Daclizumabe.....	244, 245
Dactinomicina.....	144, 246, 247, 501
Darunavir.....	271, 275, 351
Dasatinibe.....	105, 185, 202, 207, 211, 248, 249, 250, 262,
.....	268, 271, 275, 289, 307, 323, 326, 340, 387,
.....	433, 446, 466, 506
Dapsona.....	419
Daunorrubicina.....	101, 108, 109, 110, 111, 251, 252, 501
Daunorrubicina Lipossomal.....	145, 146, 253, 254
Decitabina.....	101, 103, 255, 503
Deferasirox.....	96, 186, 202, 207, 211, 262, 268, 271, 275,
.....	289, 307, 326, 340, 342, 387, 433, 446, 466
Delaviridina.....	380, 410
Denileucina Diftitox.....	257, 258, 503
Denosumabe.....	83, 147, 211, 259, 260, 446, 503
Desipramina.....	335
Dexametasona.....	95, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113,
.....	114, 119, 120, 122, 125, 126, 129, 132, 133,
.....	134, 135, 136, 137, 164, 180, 183, 187, 188,
.....	189, 191, 193, 199, 201, 206, 210, 217, 219,
.....	223, 224, 230, 233, 235, 236, 243, 246, 251,
.....	253, 257, 260, 261, 262, 263, 266, 269, 270,
.....	273, 278, 280, 286, 288, 295, 298, 303,
.....	308, 320, 322, 329, 331, 334, 339, 345, 352,
.....	356, 364, 369, 371, 373, 381, 384, 386, 388,
.....	389, 393, 397, 400, 402, 404, 412, 434, 440,
.....	442, 445, 449, 454, 457, 462, 464, 467, 469,
.....	473, 501, 502, 503, 504, 505
Dexametilfenidato.....	408

Dexatrometorfano.....	156, 408
Dexrazoxano.....	262, 263, 264, 503
Dextrose.....	280
Dietilexilftalato.....	266, 267
Diazepam.....	183, 380, 410
Diclofenaco.....	283, 301, 335, 390, 463, 474
Didanosina.....	318
Diidroergotamina.....	241
Dietilestilbestrol.....	85
Difenidramina.....	119, 158, 164, 167, 170, 174, 180, 187, 193, 195, 199, 201, 204, 206, 208, 210, 213, 221, 227, 233, 236, 238, 240, 248, 255, 257, 263, 264, 265, 266, 273, 280, 283, 288, 295, 299, 303, 306, 308, 311, 317, 324, 329, 332, 339, 341, 344, 357, 360, 364, 367, 369, 371, 373, 376, 381, 386, 389, 393, 395, 397, 400, 402, 404, 412, 418, 421, 423, 428, 432, 436, 440, 442, 450, 452, 457, 459, 460, 462, 465, 467, 469, 473, 475, 502, 503, 504
Digitoxina.....	211, 332, 446
Digoxina.....	211, 225, 284, 332, 356, 363, 391, 419, 446
Diltiazem.....	185
Dimercaprol.....	417
Dipirona.....	119
Dissulfiram.....	220
Diuréticos Tiazídicos.....	262
Docarbazina.....	120, 141, 142, 143, 146, 147, 150, 152, 153
Docetaxel.....	18, 19, 20, 21, 23, 24, 26, 28, 29, 30, 43, 47, 51, 53, 54, 58, 59, 60, 61, 63, 68, 69, 70, 71, 82, 84, 86, 91, 92, 97, 139, 140, 141, 142, 156, 215, 217, 266, 267, 268, 269, 306, 403, 419, 470, 502
Dolasetrona.....	455, 504
Doxiciclina.....	283, 301, 335, 390, 463, 474
Doxorrubicina.....	18, 19, 20, 21, 22, 24, 27, 28, 29, 55, 63, 65, 72, 73, 74, 78, 79, 80, 81, 82, 93, 94, 95, 96, 106, 107, 108, 110, 112, 113, 114, 120, 122, 123, 124, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 211, 254, 262, 263, 264, 270, 271, 272, 273, 287, 320, 387, 419, 448, 501
Doxorrubicina Lipossomal.....	67, 95, 96, 123, 144, 145, 146, 273, 275, 276, 448, 470, 502
Doxorrubicina Lipossomal Peguilada.....	145, 448
Dronedarona.....	262, 326, 342

## ÍNDICE REMISSIVO .....

DTIC.....	243
Dutasterida.....	326

### E

Efavirenz.....	293
Efedrina.....	316
Eltrombopag.....	365, 368
Epinefrina.....	187, 264, 329, 408
Epirrubicina.....	18, 20, 21, 22, 23, 24, 29, 46, 48, 49, 50, 51, ..... 52, 74, 93, 143, 277, 279, 501
Eplerenona.....	185, 326, 342
Equinácea.....	165, 179, 188, 190, 200, 207, 212, 215, 218, ..... 220, 225, 228, 232, 235, 237, 239, 244, ..... 245, 247, 254, 258, 262, 268, 271, 275, ..... 289, 296, 299, 307, 318, 321, 326, 331, ..... 345, 351, 353, 358, 360, 365, 368, 370, ..... 372, 374, 377, 385, 387, 405, 408, 413, ..... 422, 425, 431, 433, 437, 441, 446, 466
Ergotamina.....	241
Eribulina.....	280, 281, 502
Eritromicina.....	183, 283, 301, 335, 390, 415, 463, 474
Eritropoetina.....	319
Erlotinibe.....	44, 47, 50, 62, 282, 283, 284, 506
Erwinia Asparaginase.....	186
Estavudina.....	271, 275
Estramustina.....	285, 286, 506
Estreptoocina.....	147, 148, 286, 287, 501
Etanercepte.....	225, 227
Etanol.....	162, 175, 177, 207, 219, 220, 229, 237, ..... 244, 252, 260, 262, 266, 268, 275, 279, ..... 288, 289, 299, 309, 312, 326, 351, 358, ..... 365, 368, 380, 408, 425, 439, 442, 446, 452
Etexilato.....	262, 271, 342, 377
Etoposídeo.....	56, 57, 63, 64, 65, 73, 74, 88, 89, 99, 100, ..... 102, 103, 109, 115, 120, 123, 124, 125, ..... 128, 129, 132, 133, 134, 139, 144, 148, ..... 287, 288, 289, 290, 291, 502, 506
Everolimo.....	87, 149, 185, 262, 326, 342, 506
Exemestano.....	25, 32, 292, 293, 427

### F

Febuxostate.....	360
Fenilalanina.....	408
Fenitoína.....	156, 183, 209, 214, 232, 241, 284, 287, 289, ..... 293, 299, 301, 302, 316, 335, 380, 383, 390,

.....	391, 410, 419, 429, 433, 435, 439, 444, 461, 463, 468, 474
Fenobarbital.....	156, 225, 241, 284, 293, 301, 302, 315, 316, 335, 383, 390, 391, 419, 435, 444, 461, 463, 474
Fentanila.....	185, 241, 326, 342
Fesoterodina.....	326
Filgrastim.....	19, 20, 21, 68, 82, 88, 95, 100, 102, 108, 109, 114, 120, 125, 126, 130, 142, 143, 153, 268, 293, 294, 406, 442
Flouvoxamina.....	183, 192, 301, 380
Flox.....	34
Floxuridina.....	502
Fluconazol.....	108, 114, 130, 262, 380
Fludarabina.....	102, 115, 116, 117, 119, 122, 127, 138, 295, 296, 297, 401, 503, 506
Fludrocortisona.....	183
Fluoropirimidina.....	49, 53, 302
Fluoruracila.....	18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 29, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 68, 69, 70, 71, 90, 93, 140, 141, 147, 298, 299, 302, 309, 419, 502
Fluoxetina.....	419
Flutamida.....	84, 85, 300, 301
Folfiri.....	37, 38
Folfox.....	53
Folfox 4.....	35, 37
Folfox 6.....	35, 36
Folfox 7.....	35, 36
Folfoxiri.....	39
Folfriinox.....	44
Folinato de Cálcio.....	33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 45, 50, 53, 93, 106, 109, 113, 126, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 299, 301, 302
Fosaprepitanto.....	262
Fosfenitoína.....	293
Fotemustina.....	151, 302, 303, 304, 502, 503
Fulvestranto.....	32, 305

## G

Gadobutrol.....	249, 342, 377, 422, 476
Gefitinibe.....	62, 306, 307, 410, 506
Gemox.....	54
Gencitabina.....	27, 30, 43, 44, 46, 47, 54, 56, 58, 60, 62, 66, 67, 70, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 89, 90, 91, 98,

## ÍNDICE REMISSIVO .....

.....	99, 121, 125, 140, 141, 142, 200, 282, 283,
.....	299, 307, 309, 310, 502
Genfibrosil.....	380, 390
Gentuzumabe Ozogamicina.....	310, 503
Glimepirida.....	419
Glipizida.....	410, 419
Glicoproteína.....	254, 262, 268, 271, 289, 321, 326, 342, 365,
.....	368, 370, 377, 387, 388, 433, 447, 466
Gosselrelina.....	84, 85, 313, 314
Granisetrona.....	160, 167, 170, 179, 180, 189, 191, 208, 217,
.....	219, 223, 226, 230, 233, 240, 243, 246, 251,
.....	253, 270, 278, 285, 286, 290, 314, 315, 320,
.....	322, 334, 351, 352, 356, 364, 384, 407, 430,
.....	434, 445, 454, 501, 504, 505, 506

## H

Halofantrina.....	185, 326
Haloperidol.....	504, 506
Hexametilmelamina.....	179, 506
Hidrocortisona.....	119, 164, 183, 187, 210, 235, 315, 329, 339,
.....	386, 412, 502, 503
Hidroxiureia.....	77, 106, 317, 318, 319, 506

## I

Idarrubicina.....	101, 103, 104, 108, 109, 320, 321, 501
Ifosfamida.....	67, 68, 74, 88, 95, 100, 115, 120, 121, 125,
.....	129, 132, 133, 141, 142, 143, 144, 322, 323,
.....	348, 358, 359, 501
IL2.....	153
IL2 recombinante.....	87
Imatinibe.....	73, 77, 105, 144, 146, 152, 248, 283, 296,
.....	297, 301, 324, 325, 326, 327, 335, 375, 390,
.....	420, 463, 474, 506
Imidazol Carboxamida.....	243
Indinavir.....	156, 241, 461
Infliximabe.....	328, 330, 502
Inibidores de Bomba de Prótons.....	183
Inibidores de Protease.....	183, 283, 301, 335, 390, 433, 463, 474
Interferon.....	87, 149, 160, 167, 170, 174, 504
Interleucina.....	150
Ipilimumabe.....	151, 152, 331, 332, 333, 503
Irinotecano.....	37, 38, 39, 40, 45, 49, 52, 53, 64, 76, 77, 92,
.....	140, 194, 333, 334, 335, 337, 419, 501
Isoniazida.....	262, 283, 301, 335, 380, 390, 463, 474
Itraconozol.....	156, 209, 241, 461, 466, 470, 474

Ixabepilona..... 26, 28, 96, 326, 339, 340, 502

## L

Lactato de Sódio ..... 315

Ladacamicina ..... 189

Lanzoprazol ..... 326

Lapatinibe..... 23, 30, 31, 32, 341, 342, 343, 506

L Asparaginase..... 133

Leflunomida..... 165, 179, 188, 190, 200, 207, 212, 214, 218,  
..... 220, 225, 227, 237, 239, 244, 245, 247, 254,  
..... 258, 262, 275, 289, 297, 318, 321, 323, 326,  
..... 330, 345, 353, 358, 365, 367, 369, 372, 374,  
..... 385, 387, 405, 408

Lenalidomida ..... 101, 128, 135, 262, 344, 345, 506

Letrozol..... 25, 32, 94, 347, 348, 427

Leucovorina ..... 215, 299, 301

Leuprolida ..... 84, 85, 350

Leuprorelina ..... 348, 350

L Folinato de Cálcio ..... 38

Levodopa..... 363, 408

Levofloxacina..... 103, 130

Lidocaína ..... 410

Linezolida ..... 408

Linfopenia..... 75

Lítio ..... 294, 408

Lomefloxacina ..... 301

Lomustina..... 75, 76, 130, 131, 351, 352, 506

Lorazepam ..... 158, 160, 167, 170, 174, 179, 180, 181, 187,  
..... 189, 192, 193, 195, 199, 201, 206, 208, 213,  
..... 217, 219, 223, 224, 226, 230, 233, 236, 238,  
..... 240, 243, 246, 248, 252, 253, 255, 257, 263,  
..... 266, 270, 273, 278, 280, 283, 285, 286, 288,  
..... 291, 295, 298, 303, 306, 308, 317, 320, 322,  
..... 324, 332, 334, 341, 344, 351, 352, 356, 357,  
..... 360, 364, 366, 367, 369, 371, 373, 376, 381,  
..... 384, 389, 393, 395, 397, 400, 402, 404, 407,  
..... 418, 421, 423, 428, 430, 434, 436, 440, 442,  
..... 445, 450, 452, 454, 457, 459, 460, 462, 464,  
..... 467, 469, 473, 475, 501, 502, 504, 506

Losartana ..... 419

Lovastatina..... 225

Lumefantrina ..... 342

## M

Manitol..... 80, 201, 230, 315, 392, 399

## ÍNDICE REMISSIVO .....

Maprotilina.....	408
Maraviroque .....	262, 326
Mecloretamina.....	352, 353, 501
Medroxiprogesterona .....	183
Megestrol.....	32,94,183, 354, 355
Melfalano.....	128,135,136, 355, 356, 357, 358, 501, 506
Meperidina.....	408
Mercaptopurina.....	105, 107, 109, 110, 111, 112, 124, 359, 360, ..... 361, 436, 506
Mesalazina.....	437
Mesna.....	68, 74, 88, 100, 103, 106, 107, 113, 125, ..... 126, 132, 133, 134, 141, 142, 143, 144, ..... 224, 358, 359
Metildopa .....	408
Metilprednisolona .....	107, 115, 118, 130, 134
Metoclopramida.....	158, 167, 170, 174, 180, 187, 193, 195, 199, ..... 201, 206, 208, 213, 226, 233, 236, 238, 248, ..... 255, 257, 263, 266, 280, 283, 288, 295, 298, ..... 303, 306, 308, 317, 324, 331, 341, 344, 357, ..... 360, 362, 363, 364, 369, 371, 373, 376, 381, ..... 389, 393, 395, 397, 400, 402, 404, 418, 421, ..... 423, 428, 430, 436, 440, 442, 449, 452, ..... 457, 459, 460, 462, 464, 467, 469, 473, ..... 475, 502, 504, 506
Metotrexato.....	21, 22, 68, 78, 79, 80, 81, 82, 105, 106, 107, ..... 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 126, 128, ..... 129, 130, 131, 132, 133, 134, 232, 235, 301, ..... 302, 330, 363, 365, 366, 367, 368, 501, 502, ..... 503, 506
Metronidazol.....	207, 209
Metsuximida .....	183
Midazolam.....	205, 410, 461
Mirtazapina .....	183, 408
Mitomícina.....	41, 42, 92, 369, 370, 463, 466, 468, 474, ..... 502
Mitotano.....	262, 506
Mitoxantrona.....	84, 102, 103, 104, 114, 115, 122, 127, 370, ..... 372, 502
Mivacúrio .....	225, 227
Montelucaste.....	390, 419

## N

Nab Paclitaxel .....	83
Nafcilina.....	179, 284, 293, 301, 335, 383, 391, 419, 422, ..... 440, 444, 463, 466

Natalizumabe .....	165, 188, 190, 200, 207, 212, 214, 218, 220, 225, 227, 232, 235, 237, 239, 244, 245, 247, 254, 258, 262, 268, 271, 275, 289, 297, 299, 307, 318, 321, 323, 326, 330, 345, 351, 353, 358, 360, 365, 367, 369, 372, 374, 377, 385, 387, 405, 408, 413, 430, 433, 437, 447
Nateglinida .....	419
Nebivolol .....	326, 377
Nefazodona .....	156, 183, 241, 283, 301, 335, 390, 461, 463, 474
Nelarabina .....	373, 374, 375, 401, 503
Nelfinavir .....	156, 241
Nevirapina .....	183, 284, 301, 335, 391, 419, 444, 463, 474
Nicardipina .....	283, 301, 335, 390
Nilotinibe .....	106, 249, 262, 326, 342, 375, 377, 422, 476, 506
Nilutamida .....	85, 379, 380
Nimotuzumabe .....	381, 503
Nisoldipina .....	262, 326
<b>O</b>	
Octreotida .....	148, 149
Ofloxacina .....	301
Olanzapina .....	504
Olsalazina .....	437
Omeprazol .....	158, 160, 167, 170, 174, 179, 180, 181, 187, 189, 192, 193, 195, 199, 201, 206, 208, 213, 217, 219, 223, 224, 226, 230, 233, 236, 238, 240, 243, 246, 248, 252, 253, 255, 257, 263, 266, 270, 273, 278, 280, 283, 285, 286, 288, 291, 295, 298, 303, 306, 308, 317, 320, 322, 324, 332, 334, 341, 344, 351, 352, 356, 357, 360, 364, 367, 369, 371, 373, 376, 380, 381, 384, 389, 393, 395, 397, 400, 402, 404, 407, 418, 421, 423, 428, 430, 434, 436, 440, 442, 445, 450, 452, 454, 457, 459, 460, 462, 464, 467, 469, 473, 475, 501, 502, 506
Ondansetrona .....	160, 167, 170, 179, 180, 189, 191, 208, 217, 219, 223, 226, 230, 233, 240, 243, 246, 251, 253, 270, 278, 285, 286, 290, 320, 322, 334, 351, 352, 356, 364, 382, 383, 384, 407, 430, 434, 445, 454, 501, 504, 505, 506
Oxazafosforinas .....	358
Oxcarbapazepina .....	293
Oxaliplatina .....	33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 43, 44, 46, 49, 52,

## ÍNDICE REMISSIVO .....

..... 53, 54, 67, 89, 119, 125, 194, 384, 385, 501

### P

Paclitaxel.....	18, 19, 20, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 48, 49, 54, 55, 57, 58, 59, 61, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 78, 81, 82, 83, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 139, 140, 141, 146, 153, 193, 217, 309, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 419, 451, 470, 502
Palonosetrona.....	160, 167, 170, 180, 189, 191, 217, 219, 223, 230, 233, 243, 246, 251, 253, 270, 278, 286, 320, 322, 334, 352, 356, 364, 384, 392, 393, 434, 445, 454, 501
Panitumomabe.....	37, 38, 40, 393, 503
Paracentese.....	108, 114
Paracetamol.....	149, 164, 204, 205, 311, 326, 329, 412, 502, 503
Paricalcitol.....	326
Paroxetina.....	335
Pazopanibe.....	73, 87, 145, 395, 396, 503, 506
Pegaspargase.....	503
Pegfilgastrim.....	20, 21
Pemetrexede.....	56, 57, 59, 61, 62, 65, 66, 67, 83, 93, 397, 398, 502
Pentostatina.....	128, 138, 225, 227, 297, 399, 401, 502
Pertuzumabe.....	23, 402, 403, 503
Pimecrolimo.....	185, 212, 323, 353, 440, 447
Pimozida.....	185, 241, 342
Pioglitazona.....	419
Piridoxina.....	179
Pirimetamina.....	301
Platina.....	69, 212, 217, 230, 268, 306, 384, 385, 387, 390, 469
Pralatrexate.....	404, 405, 502, 503
Prasugrel.....	326
Prednisona.....	74, 83, 84, 105, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 114, 115, 116, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 157, 269, 333
Probenecida.....	232
Procarbazina.....	74, 75, 76, 120, 130, 131, 407, 408, 506
Procainamida.....	410
Prometazina.....	419, 439, 504
Propofol.....	283, 301, 335, 390, 439, 463, 474
Propoxifeno.....	408

Propranolol..... 380, 410

## Q

Quinidina..... 241, 283, 301, 335, 390, 463, 474

## R

Radioterapia ..... 31, 34, 41, 42, 43, 45, 47, 48, 50, 57, 70,  
..... 71, 79, 90, 94

Ranitidina..... 158, 160, 167, 170, 174, 180, 181, 187, 189,  
..... 192, 193, 195, 199, 201, 206, 208, 210, 213,  
..... 217, 219, 223, 224, 226, 227, 230, 233, 236,  
..... 238, 240, 243, 246, 248, 252, 253, 255, 257,  
..... 263, 266, 270, 273, 278, 280, 283, 285, 286,  
..... 288, 291, 295, 299, 303, 306, 307, 308, 317,  
..... 320, 322, 324, 332, 334, 339, 341, 344, 351,  
..... 352, 356, 357, 360, 364, 369, 371, 373, 376,  
..... 381, 384, 386, 389, 393, 395, 397, 400, 402,  
..... 404, 407, 409, 410, 411, 418, 421, 423, 428,  
..... 430, 434, 436, 440, 442, 445, 450, 452, 454,  
..... 457, 459, 460, 462, 464, 467, 469, 473, 475,  
..... 501, 502, 506,

Ranolazina..... 185, 262, 326

Repaglinida..... 419

Reserpina..... 425

Ribavirina..... 168, 170, 172, 173, 175, 176, 177, 178

Rifabutina..... 156, 241, 293, 461

Rifamicina..... 186, 262, 284, 301, 307, 335, 383, 391,  
..... 419, 422, 444, 463, 474

Rifampicina..... 156, 205, 284, 293, 301, 316, 326, 335, 390,  
..... 415, 427, 433, 461, 470

Rifapentina..... 157, 293, 391

Rilonacept..... 330, 345, 358, 374

Ritonavir..... 156, 241, 390, 453, 461, 466, 470

Rituximabe..... 106, 107, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123,  
..... 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 137, 138,  
..... 411, 413, 503

Rivaroxaban..... 326, 342, 377

Rofecoxibe..... 301

Ropinirol..... 183

Rosiglitazona..... 419

Ruxocitine..... 414, 415

## S

Sacarato de Hidróxido Férrico..... 416, 417

Salicilatos..... 262, 316, 365, 368, 405

## ÍNDICE REMISSIVO .....

Salmeterol.....	185, 326, 342
Samarium .....	86
Sapropterina .....	365, 368, 405
Saquinavir .....	156, 241, 461
Sargramostim .....	406
Saxaglipatina .....	185, 186, 196, 326, 342, 387
Secobarbital .....	390
Selegilina .....	419, 439
Sertralina.....	183, 335, 419, 439
Sibutramina.....	408
Silodosina .....	326, 342
Sinvastatina .....	326
Sirolimo .....	241, 433
Solumedrol .....	110
Sorafenibe .....	54, 72, 87, 146, 194, 244, 262, 271, 299, 326, ..... 418, 419, 506
Sorivudina .....	429
Sulfametiazol .....	75, 103, 116, 118, 435
Sulfametoxazol.....	75, 115, 116, 117, 118, 119, 122, 124, 127
Sulfassalazina .....	437
Sulfimpirazona.....	232
Sulfonamidas.....	365, 368, 405
Sulindaco .....	136
Sunitinibe.....	73, 86, 145, 147, 149, 194, 420, 421, 422, ..... 506
Suxametônio .....	225, 227

## T

Tacrolimo .....	183, 212, 241, 323, 353, 433, 440, 447
Tadalafil.....	262, 326
Talidomida.....	101, 134, 136, 152, 262, 423, 424, 425, 506
Tamoxifeno .....	24, 25, 26, 31, 94, 146, 152, 183, 326, 348, ..... 349, 377, 426, 427
Tapentadol .....	408
Taxanos.....	210, 211, 212, 252, 321, 385,
Tegafur - UFT .....	428, 429, 506
Teixo .....	217, 218, 232, 271, 275
Telitromicina.....	156, 241, 283, 301, 335, 390, 461, 463, 474
Temozolomida .....	75, 76, 77, 151, 152, 429, 430, 431, 501, 506
Teniposídeo .....	434, 435
Tensirolimo .....	87, 432, 433, 503
Teofilina .....	168, 172, 175, 177, 183, 301, 380, 410
Tepadina.....	438
Tetrabenazina .....	249, 342, 377, 408, 422, 476
Tetraciclina.....	196, 453

TIC .....	68
Ticlopidina .....	380
Tiofosfamida .....	438
Tioguanina .....	111, 112, 436, 437, 506
Tioridazina .....	156, 249, 326, 342, 377, 422, 455, 476
Tiotepa .....	438, 439, 502
TIP .....	67
Tiramina .....	407, 408, 409
Tirosina .....	240, 248, 341, 375, 395, 408, 414, 418, 420, ..... 458
Tocilizumabe .....	439, 440, 441, 503
Tolbutamida .....	185, 435
Tolvaptana .....	185, 262, 326, 342
Topotecana .....	65, 91, 92, 96, 99, 218, 232, 294, 307, 326, ..... 342, 385, 441, 442, 502, 506
Toracocentese .....	108, 114
Toremifeno .....	444
TPF .....	68
Trabectedina .....	97, 145, 445, 446, 447, 448, 501
Tramadol .....	326, 377, 408
Trastuzumabe .....	22, 23, 24, 30, 31, 32, 49, 53, 179, 188, 190, ..... 200, 207, 212, 215, 218, 220, 225, 232, 235, ..... 237, 239, 244, 245, 247, 252, 254, 258, 262, ..... 268, 271, 275, 279, 289, 297, 299, 307, 318, ..... 321, 323, 326, 330, 345, 351, 353, 358, 360, ..... 365, 368, 370, 372, 374, 377, 385, 387, 388, ..... 408, 413, 422, 431, 433, 437, 440, 447, 449, ..... 451, 466, 503
Tretinoína .....	103, 104, 105, 451, 453, 506
Triazolam .....	410
Trimetoprima .....	75, 103, 115, 116, 117, 118, 119, 122, 124, ..... 127, 301, 365, 368, 405
Trióxido de Arsênio .....	454, 455, 501
Triptofano .....	408
Trofosfamida .....	358
Troleandomicina .....	241, 316

## V

Valaciclovir .....	130
Valrubicina .....	457, 458, 503
Vandetanibe .....	73, 458, 459, 503, 506
Varfarina .....	183, 186, 198, 212, 262, 326, 359, 410, 419, ..... 427, 444, 447, 451, 461
Vemurafenibe .....	152, 460, 461, 506
Venlafaxina .....	183

## ÍNDICE REMISSIVO .....

Verapamil.....	283, 301, 335, 390, 463, 474
Vidarabina.....	399, 401
Vimblastina.....	56, 79, 80, 81, 82, 88, 100, 120, 153, 462, .....463, 503
Vincristina.....	63, 74, 75, 76, 106, 107, 108, 109, 110, 111, .....112, 113, 114, 115, 120, 121, 122, 123, 124, .....126, 127, 128, 129, 131, 132, 133, 134, 143, .....144, 271, 294, 463, 464, 465, 466, 468, 503
Vincristina Lipossomal .....	503
Vindesina .....	114, 467, 468, 503
Vinflunina .....	83, 469, 470, 471, 472, 503
Vinorelbina.....	27, 28, 30, 55, 56, 58, 60, 61, 62, 66, 69, 91, .....99, 121, 142, 232, 387, 473, 474, 503
VIP .....	74
Vitamina B12.....	61, 66, 67, 83, 93
Voriconazol.....	103, 156, 183, 241, 461, 466
Vorinostate .....	475, 476, 506

### X

Xeliri .....	39
Xelox .....	33, 39, 53

### Z

Zidovudina.....	134, 168, 172, 175, 177, 271, 275
Zafirlucaste.....	419
Ziprasidona.....	249, 342, 377, 422, 476





ANEXOS



**ALBERT EINSTEIN**  
**HOSPITAL ISRAELITA**  

---

**ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA**

## CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS EM FUNÇÃO DOS RISCOS POTENCIAIS DE TERATOGENICIDADE

Categoria	Definição
A	Estudos controlados em humanos não demonstraram risco para o feto durante o primeiro trimestre e a possibilidade de malformações congênitas parece remota.
B	a) Estudos em animais não demonstraram risco para o feto; no entanto, não foram realizados estudos controlados em humanos. b) Estudos em animais demonstraram riscos para o feto, o que não foi confirmado por estudos controlados em humanos.
C	a) Estudos em animais detectaram efeito teratogênico, mas não há disponibilidade de estudos controlados em humanos. b) Não foram realizados estudos em animais nem humanos.
D	Existe evidência de risco fetal em humanos; no entanto, o benefício do medicamento em determinadas circunstâncias pode superar o risco.
X	Estudos em animais e humanos mostram clara evidência de efeitos teratogênicos e o risco do uso do medicamento supera o benefício.

Fonte: Manual Farmacêutico 2011/2012 - Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, 2011.

## PREVENÇÃO DE NÁUSEAS, VÔMITOS E REAÇÕES ANAFILÁTICAS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS INTRAVENOSOS

### Alto Potencial Emetogênico (> 90%)

#### Esquema Adulto:

##### No D1:

1. Aprepitanto 125 mg, VO
2. Ondansetrona 8 a 16 mg, IV (máx. 32 mg/dia) ou 16 a 24 mg, VO ou Palonosetrona 0,25 mg, IV ou Granisetrona 1 mg, VO, 2 vezes ao dia, ou 0,01 mg/kg, IV (máx. 1 mg)
3. Dexametasona 12 mg, IV ou VO

##### No D2:

1. Aprepitanto 80 mg, VO
2. Dexametasona 8 mg, VO

##### No D3:

1. Aprepitanto 80 mg, VO
2. Dexametasona 8 mg, VO

##### No D4:

2. Dexametasona 8 mg, VO

#### Esquema opcional:

- Lorazepam 0,5 a 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, D1 a D4
- Omeprazol ou ranitidina

#### Esquema Pediátrico:

1. Ondansetrona 5 mg/m<sup>2</sup> ou 0,15 mg/kg ou Granisetrona 0,01 mg/Kg a 0,04 mg/kg (10 a 40 mcg/kg) uma vez ao dia<sup>5,6</sup>
2. Dexametasona<sup>1</sup>

Carmustina (> 250 mg/m<sup>2</sup>)  
Ciclofosfamida (> 1500 mg/m<sup>2</sup>)  
Cisplatina  
Crizotinibe  
Dacarbazina  
Doxorrubicina (> 60 mg/m<sup>2</sup>)  
Epirubicina (> 90 mg/m<sup>2</sup>)  
Estreptozocina  
Ifosfamida (≥ 2 g/m<sup>2</sup>)  
Mecloretamina

Esquema AC, com doxorrubicina ou epirubicina mais ciclofosfamida

### Moderado Potencial Emetogênico (30 - 90%)

#### Esquema Adulto:

##### No D1:

1. Ondansetrona 8 a 16 mg, IV (máx. 32 mg/dia) ou 16 a 24 mg, VO ou Palonosetrona 0,25 mg, IV ou Granisetrona 1 mg, VO, 2 vezes ao dia, ou 0,01 mg/kg, IV (máx. 1 mg)
2. Dexametasona 12 mg, IV ou VO

##### No D2 e D3:

1. Ondansetrona 8 a 16 mg, VO ou IV (máx. 32 mg/dia) ou Granisetrona 1 mg, VO, 2 vezes ao dia, ou 0,01 mg/kg, IV (máx. 1 mg) ou Dexametasona 8 mg, IV ou VO

(\*) Atropina 0,25 a 1 mg, IV ou SC  
(\*\*) Dexametasona 10 a 20mg, IV, 30'

#### Esquema opcional:

- Aprepitanto 125 mg, VO, no D1 e 80 mg, VO, no D2 e D3
- Lorazepam 0,5 a 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, D1 a D4
- Omeprazol ou ranitidina

#### Esquema Pediátrico:

1. Ondansetrona 5 mg/m<sup>2</sup> ou 0,15 mg/kg ou Granisetrona 0,01 mg/Kg a 0,04 mg/kg (10 a 40 mcg/kg) uma vez ao dia<sup>5,6</sup>
2. Dexametasona<sup>1</sup>

Aldesleucina (> 12 - 15 MUI/m<sup>2</sup>)<sup>d</sup>  
Alfainterferona (≥ 10 MUI/m<sup>2</sup>)<sup>d</sup>  
Amifostina (> 300 mg/m<sup>2</sup>)  
Azacitidina  
Bendamustina  
Bussulfano  
Carboplatina  
Carmustina (≤ 250 mg/m<sup>2</sup>)  
Ciclofosfamida (≤ 1500 mg/m<sup>2</sup>)  
Citarabina (> 200 mg/m<sup>2</sup>)  
Clofarabina  
Dactinomicina  
Daunorrubicina  
Doxorrubicina (≤ 60 mg/m<sup>2</sup>)  
Epirubicina (≤ 90 mg/m<sup>2</sup>)  
Idarrubicina  
Ifosfamida (< 2 g/m<sup>2</sup>)  
Irinotecano (\*)  
Melfalano  
Metotrexato (≥ 250 mg/m<sup>2</sup>)  
Oxaliplatina  
Temozolamida  
Trabectedina c (\*\*\*)  
Trióxido de arsênio

## PREVENÇÃO DE NÁUSEAS, VÔMITOS E REAÇÕES ANAFILÁTICAS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS INTRAVENOSOS

### Baixo Potencial Emetogênico (10 - 30%)

#### Esquema Adulto:

1. Dexametasona 12mg, VO ou IV, diariamente

ou

Metoclopramida 10 a 40 mg, VO ou IV a cada 4 ou 6 horas

#### Prevenção das Reações Anafiláticas:

(\*) 1. Difenidramina 50 mg, IV

2. Hidrocortisona 100 a 200 mg

ou

Dexametasona 8 a 12 mg, IV ou VO

(\*\*) Paracetamol 750 mg, VO

(\*\*\*) Ranitidina 50 mg, IV

#### Esquema opcional:

- Lorazepam 0,5 a 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, D1 a D4
- Omeprazol ou ranitidina

#### Esquema Pediátrico:

Nenhuma recomendação devido à falta de estudos. Adotar protocolo similar ao dos adultos, sendo a dose passível de ajuste.

Aldesleucina ( $\leq 12$  MUI/m<sup>2</sup>)<sup>d</sup>

Alfainterferona ( $> 5 < 10$  MUI/m<sup>2</sup>)<sup>d</sup>

Amifostina ( $\leq 300$  mg/m<sup>2</sup>)

Brentuximabe Vedotina (\*) (\*\*\*)<sup>11</sup>

Cabazitaxel (\*) (\*\*\*)

Carfilzomibe

Catumaxumabe 1

Citarabina (100 - 200 mg/m<sup>2</sup>)

Docetaxel

Doxorrubicina lipossomal

Eribulina

Etoposídeo

Floxuridina

Fluoruracila

Fotemustina (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>)<sup>2</sup>

Gencitabina

Infliximabe (\*) (\*\*\*)

Ixabepilona (\*) (\*\*\*)

Metotrexato ( $> 50$  mg até 250 mg/m<sup>2</sup>)

Mitomicina

Mitoxantrona

Paclitaxel - albumina

Paclitaxel (\*) (\*\*\*)

Pemetrexede

Pentostatina

Pralatrexate

Romidepsina

Tiotepa

Topotecana

## PREVENÇÃO DE NÁUSEAS, VÔMITOS E REAÇÕES ANAFILÁTICAS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS INTRAVENOSOS

### Mínimo Potencial Emetogênico (< 10%)

#### Esquema Adulto:

Mínimo de acordo com a clínica, podendo ser incorporado o esquema de Baixo Potencial

#### Prevenção das Reações Anafiláticas:

(\*) Difenidramina 50 mg, IV

(\*\*) Paracetamol 750 mg, VO

(\*\*\*) Hidrocortisona 100 a 200 mg

ou

Dexametasona 8 a 12 mg, IV ou VO

#### Esquema Pediátrico:

Nenhuma recomendação devido à falta de estudos. Adotar protocolo similar ao dos adultos, sendo a dose passível de ajuste.

Aflibercept

Alentuzumabe (\*) (\*\*)

Alfainterferona ( $\leq 5 \text{ MUI/m}^2$ )<sup>d</sup>

Asparaginase

Bevacizumabe

Bleomicina

Bortezomibe

Cetuximabe (\*)

Citarabina ( $< 100 \text{ mg/m}^2$ )

Cladribina

Decitabina

Denileucina difitox

Denosumabe<sup>8</sup>

Dexrazoxano

Fludarabina

Fotemustina (até  $125 \text{ mg/m}^2$ )<sup>2</sup>

Gentuzumabe (\*) (\*\*)

Ipilimumabe

Metotrexato ( $\leq 50 \text{ mg/m}^2$ )

Nelarabina

Nimotuzumabe<sup>3</sup>

Ofatumumabe (\*) (\*\*) (\*\*\*)

Panitumomabe

Pazopanibe

Pegaspargase

Pertuzumabe

Pertuzumabe

Pralatrexate

Rituximabe (\*) (\*\*)

Tensirolimo (\*)

Tocilizumabe<sup>4</sup>

Trastuzumabe

Valrubicina

Vandetanibe

Vimblastina

Vincristina

Vincristina lipossomal

Vindesina

Vinflunina<sup>7</sup>

Vinorelbina

## PREVENÇÃO DE NÁUSEAS, VÔMITOS E REAÇÕES ANAFILÁTICAS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS INTRAVENOSOS

### Náusea/ Vômito Antecipatório

1. Alprazolam 0,5 a 2 mg, VO, no início da noite anterior ao tratamento.
2. Lorazepam 0,5 - 2 mg, VO, na noite anterior e na manhã do tratamento.

### Tratamento de Resgate

- Metoclopramida 10 a 40 mg, VO ou IV, a cada 4 a 6 horas
- Lorazepam 0,5 a 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas
- Dolasetrona 100 mg, VO
- Ondansetrona 16 mg, VO ou IV diariamente
- Granisetrona 1 a 2 mg, VO, diariamente, ou 1 mg, VO, 2 vezes ao dia, ou 0,01 mg/kg, IV (máx 1 mg)
- Haloperidol 0,5 a 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, se necessário
- Dexametasona 12 mg, VO ou IV diariamente
- Olanzapina 10 mg, VO, por 3 dias
- Prometazina 12,5 a 25 mg, VO ou IV, a cada 4 horas

Legenda: <sup>a</sup> Monitorizar reações distônicas (usar difenidramina 25 - 50 mg, VO ou IV, a cada 4 - 6 horas).

<sup>b</sup> Ver precauções e indicações relacionadas a diabetes tipo II, hiperglicemia e uso em pacientes idosos.

<sup>c</sup> 10 mg dexametasona para o regime de 0,58 mg/m<sup>2</sup> infusão de 3hs; 20 mg dexametasona para regime de 1,5 mg/m<sup>2</sup> IC.

<sup>d</sup> O uso de corticosteroides é contraindicado para drogas como aldesleucina (IL - 2, interleucina - 2) e interferon.

PREVENÇÃO DE NÁUSEAS E VÔMITOS  
INDUZIDOS PELA RADIAÇÃO\*

Potencial Emetogênico	Tipo de Radioterapia	Pré-Medicação	Tratamento de Resgate
Náuseas e Vômitos induzidos pela Radiação	RXT Abdomen Superior	Faça a pré-medicação em cada dia do tratamento: ondansetrona 8 mg, VO, 2 vezes ao dia <b>ou</b> granisetrona 2 mg, VO, diariamente <i>Esquema opcional</i> dexametasona 4 mg, VO, diariamente	Ver Tratamento de Resgate na Tabela de Prevenção de Náuseas, Vômitos e Reações Anafiláticas
	Irradiação Total Corpo	Faça a pré-medicação em cada dia do tratamento: ondansetrona 8 mg, VO, 2 a 3 vezes ao dia <b>ou</b> granisetrona 2 mg, VO, diariamente <i>Esquema opcional</i> dexametasona 4 mg, VO, diariamente	
	Quimioterapia e Radioterapia	Ver pré-medicação na Tabela de Prevenção de Náuseas, Vômitos e Reações Anafiláticas induzidas por quimioterapia de alto, moderado e baixo potencial emetogênico	
	Outros Sítios	Nenhuma	Ondansetrona 8 mg, VO, 2 a 3 vezes ao dia

\* IMPORTANTE: Prescrição Sujeita à Avaliação Prévia Individualizada pelo Médico Radioterapeuta.

## PREVENÇÃO DE NÁUSEAS E VÔMITOS DOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS ORAIS

### Moderado a Alto Potencial Emetogênico

*Iniciar antes da quimioterapia:*

Granisetrona 2 mg, VO, diariamente

ou

Granisetrona 1 mg, VO, 2 vezes ao dia

ou

Ondansetrona 16 a 24 mg, VO, diariamente

*Esquema opcional:*

- Lorazepam 0,5 a 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n

- Omeprazol ou Ranitidina

Altretamina

Bussulfano ( $\geq 4$  mg/dia)

Ciclofosfamida ( $\geq 100$  mg/m<sup>2</sup>/dia)

Crizotinibe

Estramustina

Etoposídeo

Hexametilmelamina<sup>1</sup>

Lomustina (dose única)

Mitotano

Procarbazina

Temozolamida ( $> 75$  mg/m<sup>2</sup>/dia)

Vismodegibe

### Mínimo a Baixo Potencial Emetogênico

*Se necessário:*

Metoclopramida 10 a 40 mg, VO,

a cada 4 ou 6 horas, s/n

ou

Haloperidol 1 a 2 mg, VO,

a cada 4 ou 6 horas, s/n

(\*) Administrar corticóides devido insuficiência adrenocortical

(\*\*\*) Não é necessário utilizar antieméticos diariamente

*Esquema opcional:*

- Lorazepam 0,5 a 2 mg, VO, a cada 4 ou 6 horas, s/n

- Omeprazol ou Ranitidina

Abiraterona<sup>9</sup> (\*)

Axitinibe

Bexaroteno

Bicalutamida

Bosutinibe

Bussulfano ( $< 4$  mg/dia)

Capecitabina

Ciclofosfamida ( $< 100$  mg/m<sup>2</sup>/dia)

Clorambucila

Dasatinibe

Erlotinibe

Everolimo

Fludarabina

Gefitinibe

Hidroxiuréia

Imatinibe (\*\*\*)

Lapatinibe

Lenalidomida

Melfalano

Mercaptopurina

Metotrexato

Nilotinibe

Pazopanibe

Regorafenibe

Ruxolitinibe

Sorafenibe

Sunitinibe

Talidomida

Tegafur-UFT<sup>1</sup>

Temozolamida ( $\leq 75$  mg/m<sup>2</sup>/dia)

Tioguanina

Topotecana

Tretinoína

Vandetanibe

Vemurafenibe

Vorinostat

#### Referências

<sup>1</sup> MASCC/ESMO antiemetic guideline 2010

<sup>2</sup> Cancer Research 1987; 47:67822-6785

<sup>3</sup> Informação fornecida pelo fabricante

<sup>4</sup> Informação fornecida pela bula

<sup>5</sup> J Clin Oncol. 2006; 24:2932-2947

<sup>6</sup> Annals of Oncology 21:v232-v243, 2010

<sup>7</sup> J Clin Oncol 2009; 27: 4454-4461

<sup>8</sup> Lancet 2011;377:813-27

<sup>9</sup> J Clin Oncol 2011;29: (suppl 7; abstr 4)

<sup>10</sup> N Engl J Med 2010;363:1693-1703

<sup>11</sup> N Engl J Med 2010 Nov 4;363(19):1812-21

**Fonte:** National Comprehensive Cancer Network, Inc. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Antiemesis (Version 1.2013).

NCCN Web site. <http://www.NCCN.org>.





# REFERÊNCIAS



**ALBERT EINSTEIN**  
**HOSPITAL ISRAELITA**  

---

**ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA**

## REFERÊNCIAS.....

**ADRIBLASTINA RD:** cloridrato de doxorubicina. Responsável técnico: Raquel Oppermann. Guarulhos: Pfizer, [2007]. Bula de medicamento.

**ALFAINTERFERONA 2B:** alfainterferona 2b. Responsável técnico: Alberto Jorge Garcia Guimarães. São Paulo: Biosintética, [2007]. Bula de medicamento.

**ALIMTA:** pemetrexede dissódico. Responsável técnico: Márcia A. Preda. São Paulo: Lilly, [2009]. Bula de medicamento.

**ALKERAN:** melfalana. Responsável técnico: Milton de Oliveira. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline, [2009]. Bula de medicamento.

**American Pharmacists Association and Lexi-Comp, Inc. Drug Information Handbook for Oncology - A Complete Guide to Combination Chemotherapy Regimens.** Hudson, Ohio: APHA and Lexi-Comp; 8ª Edição, 2010.

**ANSETRON:** cloridrato de ondansetrona diidratado. Responsável técnico: Alberto Jorge Garcia Guimarães. São Paulo: Biosintética, [2003]. Bula de medicamento.

**ANTAK:** cloridrato de ranitidina. Responsável técnico: Milton de Oliveira. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline, [2009]. Bula de medicamento.

**ARACYTIN:** citarabina. Responsável técnico: Raquel Oppermann. Guarulhos: Pfizer, [2007]. Bula de medicamento.

**AVASTIN:** bevacizumabe. Responsável técnico: Responsável técnico: Guilherme N. Ferreira. Rio de Janeiro: Roche, [2004]. Bula de medicamento.

**Bachmann P. Nutrition au cours des radiothérapies et chimiothérapies.** Nutr Clin Metabol 2001;15: 308-17.

**BECENUN:** carmustina. Responsável técnico: Dra. Tathiane Aوقي de Souza. São Paulo: Bristol-Meyers Squibb, [2007]. Bula de medicamento.

**BLENOXANE:** bleomicina. Responsável técnico: Dr. Osvaldo Orellana Sanchez. São Paulo: Bristol-Meyers Squibb, [2006]. Bula de medicamento.

**Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Denominação Comum Brasileira - DCB. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/dcb/2006/344\\_98/a1.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/dcb/2006/344_98/a1.pdf)

.....

**CAELYX:** cloridrato de doxorubicina lipossomal peguilado. Responsável técnico: Lucia Lago Hammes. Rio de Janeiro: Schering-Plough, [2003]. Bula de medicamento.

**CAMPATH:** alentuzumabe. Responsável técnico: Dr. Paulo Camossa. São Paulo: Schering, [2004]. Bula de medicamento.

**CAMPTOSAR:** cloridrato de irinotecano. Responsável técnico: Raquel Oppermann. Guarulhos: Pfizer, [2007]. Bula de medicamento.

**CIMAHER:** nimotuzumabe. Responsável técnico: Dra. Sônia Albano Badaró. São Paulo: Eurofarma, [2009]. Bula de medicamento.

**Consenso nacional de nutrição oncológica. Instituto Nacional de Câncer.** - Rio de Janeiro: INCA, 2009.

**COSMEGEN:** dactinomicina. Responsável técnico: Patrícia Machado de Campos. Rio de Janeiro: Bagó, [2009]. Bula de medicamento.

**DACOGEN:** decitabina. Responsável técnico: Marcos R. Pereira. São José dos Campos: Janssen-Cilag, [2009]. Bula de medicamento.

**DAUNOBLASTINA:** cloridrato de daunorrubicina. Responsável técnico: Dra. Marisa K. Sedo. São Paulo: Pharmacia, [2002]. Bula de medicamento.

**DAUNOXOME:** citrato de daunorrubicina em lipossoma. Responsável técnico: Dr. Ademir Tesser. São Paulo: United Medical, [2009]. Bula de medicamento.

**DECADRON:** fosfato dissódico de dexametasona. Responsável técnico: Dr. Wilson R. Farias. Guarulhos: Aché, [2008]. Bula de medicamento.

**DIFENIDRIN:** cloridrato de difenidramina. Responsável técnico: Dr. Joaquim A. dos Reis. Itapira: Cristália, [2007]. Bula de medicamento.

**ELOXATIN:** oxaliplatina. Responsável técnico: Antonia A. Oliveira. Suzano: Sanofi-Aventis, [2007]. Bula de medicamento.

**ELSPAR:** asparaginase. Responsável técnico: Patrícia Machado de Campos. Rio de Janeiro: Bagó, [2006]. Bula de medicamento.

**EMEND:** aprepitanto. Responsável técnico: Alexandre T. Caria. Campinas: Merck Sharp & Dohme, [2001]. Bula de medicamento.

**ERBITUX:** cetuximabe. Responsável técnico: Marcos A. Silveira Jr. Rio de Janeiro: Merck, [2007]. Bula de medicamento.

## REFERÊNCIAS.....

**EVOMIXAN:** cloridrato de mitoxantrona. Responsável técnico: Dra. Liz Helena G. Afonso. São Paulo: Evolabis, [2007]. Bula de medicamento.

**EVOTECAN:** cloridrato de topotecana. Responsável técnico: Dra. Liz Helena G. Afonso. São Paulo: Evolabis, [2006]. Bula de medicamento.

**EYLEA:** aflibercept. New York: Regeneron Pharmaceuticals, [2012]. Bula de Medicamento.

**FARMORUBICINA RD:** cloridrato de epirrubicina. Responsável técnico: José Francisco Bomfim. Guarulhos: Pfizer, [2007]. Bula de medicamento.

**FAULDACAR:** dacarbazina. Responsável técnico: Cíntia Delphino de Andrade. São Paulo: Libbs, [2009]. Bula de medicamento.

**FAULDFLUOR:** fluoruracila. Responsável técnico: Cíntia Delphino de Andrade. São Paulo: Libbs, [2009]. Bula de medicamento.

**FAULDVINCRI:** sulfato de vincristina. Responsável técnico: Cíntia Delphino de Andrade. São Paulo: Libbs, [2009]. Bula de medicamento.

**FILGRASTIM:** filgrastim. Responsável técnico: Alberto Jorge Garcia Guimarães. São Paulo: Biosintética, [2007]. Bula de medicamento.

**FLUDARA:** fosfato de fludarabina. Responsável técnico: Dr. Paulo Camossa. São Paulo: Schering, [2007]. Bula de medicamento.

**FOLOTYN:** pralatrexate. Westminster: Allos Therapeutics, [2011]. Bula de Medicamento.

**GEMZAR:** cloridrato de gencitabina. Responsável técnico: Márcia A. Preda. São Paulo: Lilly, [2009]. Bula de medicamento.

**GENUXAL:** ciclofosfamida. Responsável técnico: Melânia Cordelino. São Paulo: Baxter, [2006]. Bula de medicamento.

**HALAVEN:** mesilato de eribulina. Eisai, [2012]. Bula de Medicamento.

**HERCEPTIN:** trastuzumabe. Responsável técnico: Guilherme N. Ferreira. Rio de Janeiro: Roche, [2009]. Bula de medicamento.

**HYCANTIN:** cloridrato de topotecana. Responsável técnico: Milton de Oliveira. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline, [2004]. Bula de medicamento.

**HYDREA:** hidroxauréia. Responsável técnico: Dra. Tathiane Aوقي de

Souza. São Paulo: Bristol-Meyers Squibb, [2007]. Bula de medicamento.

**JAKAFI:** ruxolitinib. Incyte Corporation, [2011]. Bula de Medicamento.

**JEVTANA:** cabazitaxel. Responsável técnico: Antônia A. Oliveira. Suzano: Sanofi-Aventis, [2010]. Bula de medicamento.

**Khayat D, Lokiec F, et al. Phase I Clinical Study of the New Amino Acid-linked Nitrosourea, S 10036, Administered on a Weekly Schedule.** Cancer Research 1987; 47:6782-6785.

**Kris MG, Hesketh PJ, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006.** J Clin Oncol 2006;24:2932-2947.

**KYTRIL:** cloridrato de granisetrona. Responsável técnico: Guilherme N. Ferreira. Rio de Janeiro: Roche, [2004]. Bula de medicamento.

**LEGIFOL CS:** folinato de cálcio. Responsável técnico: Raquel Oppermann. Guarulhos: Pfizer, [2007]. Bula de medicamento.

**LEUSTATIN:** cladribina. Responsável técnico: Marcos R. Pereira. São José dos Campos: Janssen-Cilag, [2008]. Bula de medicamento.

**LUPRON DEPOT:** acetato de leuprolida. Responsável técnico: Fábio Bussinger da Silva. Rio de Janeiro: Abbott, [2004]. Bula de medicamento.

**MABTHERA:** rituximabe. Responsável técnico: Guilherme N. Ferreira. Rio de Janeiro: Roche, [2009]. Bula de medicamento.

**MIANTREX:** metotrexato. Responsável técnico: Raquel Oppermann. Guarulhos: Pfizer, [2007]. Bula de medicamento.

**Micromedex® Healthcare Series [intranet database].** Versão 1.0. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc.

**MITAXIS:** mitoxantrona. Responsável técnico: Luana Rezende de Cunha. Rio de Janeiro: Itaca, [2005]. Bula de medicamento.

**MITEXAN:** mesna. Responsável técnico: Bianca Puccia. São Paulo: Baxter Oncology, [2003]. Bula de medicamento.

**MITOMICIN:** mitomicina. Responsável técnico: Dra. Tathiane Aoqui de Souza. São Paulo: Bristol-Meyers Squibb, [2009]. Bula de medicamento.

## REFERÊNCIAS.....

**Multinational Association of Supportive Care in Cancer and European Society for Medical Oncology. MASCC/ESMO Antiemetic Guidelines 2010™.** Antiemesis (Updated version april 2010). MASCC web site: <http://www.mascc.org>.

**MUPHORAN:** fotemustina. Responsável técnico: Patrícia Kasesky de Avellar. Rio de Janeiro: Servier, [2005]. Bula de medicamento.

**National Comprehensive Cancer Network, Inc. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™.** Antiemesis (Version 1.2013). NCCN Web site. <http://www.NCCN.org>.

**ONICIT:** cloridrato de palonosetrona. Responsável técnico: Bernardo Pinelli da Cunha. Duque de Caxias: Schering-Plough, [2008]. Bula de medicamento.

**PARAPLATIN:** carboplatina. Responsável técnico: Dra. Tathiane Aوقي de Souza. São Paulo: Bristol-Meyers Squibb, [2007]. Bula de medicamento.

**PEGASYS:** alfapeginterferona 2a. Responsável técnico: Guilherme N. Ferreira. Rio de Janeiro: Roche, [2009]. Bula de medicamento.

**PEGINTRON:** alfapeginterferona 2b. Responsável técnico: Bernardo Pinelli da Cunha. Duque de Caxias: Schering-Plough, [2007]. Bula de medicamento.

**PERJETA:** pertuzumabe. South San Francisco: Genentech, [2012]. Bula de Medicamento.

**PLATISTINE CS:** cisplatina. Responsável técnico: Raquel Oppermann. Guarulhos: Pfizer, [2007]. Bula de medicamento.

**PURINETHOL:** mercaptopurina. Responsável técnico: Milton de Oliveira. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline, [2004]. Bula de medicamento.

**REMICADE:** infliximabe. Responsável técnico: Lucia Lago Hammes. Rio de Janeiro: Schering-Plough, [2005]. Bula de medicamento.

**ROFERON - A:** alfainterferona 2a. Responsável técnico: Guilherme N. Ferreira. Rio de Janeiro: Roche, [2004]. Bula de medicamento.

**Roila F, Herrstedt J. et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy - and - radiotherapy - induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference.** Annals of Oncology 2010;21:v232-v243.

.....

**SUTENT:** malato de sunitinibe. Responsável técnico: Raquel Oppermann. Guarulhos: Pfizer, [2007]. Bula de medicamento.

**TALIDOMIDA:** talidomida. Responsável técnico: Márcia Dayrell Haum. Belo Horizonte: Fundação Ezequiel Dias - FUNED, [2006]. Bula de medicamento.

**TARCEVA:** cloridrato de erlotinibe. Responsável técnico: Guilherme N. Ferreira. Rio de Janeiro: Roche, [2009]. Bula de medicamento.

**TAXOL:** paclitaxel. Responsável técnico: Dra. Tathiane Aoqui de Souza. São Paulo: Bristol-Meyers Squibb, [2009]. Bula de medicamento.

**TEMODAL:** temozolomida. Responsável técnico: Bernardo Pinelli da Cunha. Duque de caxias: Schering-Plough, [2007]. Bula de medicamento.

**TREANDA:** cloridrato de bendamustina. Frazer: Cephalon, [2010]. Bula de medicamento.

**UFT:** tegafur e uracila. Responsável técnico: Dr. Osvaldo Orellana Sanchez. São Paulo: Bristol-Meyers Squibb, [2005]. Bula de medicamento.

**UpToDate® [intranet database].** Versão 19.2/2011. Waltham, MA: UpToDate Inc. Disponível também em: <http://www.uptodate.com>

**VANDETANIBE:** vandetanibe. Astra Zeneca [2011]. Bula de Medicamento.

**VELCADE:** bortezomibe. Responsável técnico: Marcos R. Pereira. São José dos Campos: Janssen-Cilag, [2009]. Bula de medicamento.

**VEPESID:** etoposídeo. Responsável técnico: Dr. Osvaldo Orellana Sanchez. São Paulo: Bristol-Meyers Squibb, [2006]. Bula de medicamento.

**VIDAZA:** azacitidina. Responsável técnico: Dr. Ademir Tesser. São Paulo: United Medical, [2009]. Bula de medicamento.

**VOTRIENT:** pazopanibe. Glaxo Smith Kline, [2009]. Bula de Medicamento.

**XELODA:** capecitabina. Responsável técnico: Responsável técnico: Guilherme N. Ferreira. Rio de Janeiro: Roche, [2004]. Bula de medicamento.

**XGEVA:** denosumabe. Thousand Oaks: Amgen, [2010]. Bula de medicamento.

**ZAVEDOS:** cloridrato de idarrubicina. Responsável técnico: Raquel

## REFERÊNCIAS.....

Oppermann. Guarulhos: Pfizer, [2002]. Bula de medicamento.

**ZELBORAF:** vemurafenibe. South San Francisco: Genetech, [2011]. Bula de medicamento.

**ZENAPAX:** daclizumabe. Responsável técnico: Guilherme N. Ferreira. Rio de Janeiro: Roche, [2004]. Bula de medicamento.

**ZOLADEX:** acetato de goserrelina. Responsável técnico: Dra. Daniela M. Castanho. Cotia: AstraZeneca, [2004]. Bula de medicamento.

**ZYTIGA:** acetato de abiraterona. Horsham: Centocor Ortho Biotech, [2011]. Bula de medicamento.





**ALBERT EINSTEIN**  
**HOSPITAL ISRAELITA**  

---

**ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA**

O Guia de Protocolos e Medicamentos é atualizado a cada 3 meses e estará disponível na intranet:  
Portal Einstein > Diretoria Médica > Guias Oncológicos.

