



Oncology Academy

Desvendando a Farmacologia Básica e Oncológica

Centro de Estudos AVFARMA

Autor

Carlos Roberto Pinheiro Neto

**Analista de Marketing
e Comunicação Científica**



Farmacêutico, graduado pela Universidade Federal Fluminense (UFF), onde desenvolveu atividades como: iniciação científica, monitoria, estágio na área hospitalar e industrial. É pós-graduado em Oncologia pelo Instituto de Ensino e Pesquisa Albert Einstein e atualmente é mestrando em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Revisora Técnica

Liziene de Souza Arruda

Farmacêutica Clínica



Farmacêutica clínica, Mestre em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/FIOCRUZ) com especialização em Farmácia Clínica (RACINE), Gerontologia (UNaTi/HUPE/Nai/UERJ) e Medicina Tradicional Chinesa (ABACO). Atualmente farmacêutica clínica Avfarma e ILPI. Docente em pós-graduação Lato sensu em Fitoterapia em Prática Clínica pela CEFITO e ABFIT, bem como na pós-graduação em Farmácia Clínica pela Universidade Vila Velha (ES).

Prefácio

Neste e-book, você terá uma visão geral sobre os princípios da farmacologia básica e os mecanismos de ação dos fármacos utilizados na terapia antineoplásica. É conceituada a farmacocinética e farmacodinâmica e os fatores que podem interferir nos mecanismos de absorção de um medicamento.

Além disso, é descrito o desenvolvimento do câncer e quais fármacos atuam em cada parte do ciclo celular, assim como os seus mecanismos de ação para o tratamento dessa patologia.

Este conteúdo é estendido à utilização de profissionais já graduados, que encontrarão recomendações fundamentadas em evidências científicas para exercer a atividade profissional, assim como outros profissionais em formação na área de ciências da saúde que buscam material de estudo e aprimoramento.

Esperamos que esse conteúdo enriqueça a sua prática clínica e a atualização em aspectos farmacológicos fundamentais, enriquecendo a sua prática clínica!

Boa Leitura!



Sumário

01

História
da Farmacologia

02

Exposição
Sistêmica

03

Farmacocinética

03.1 Absorção e Vias de Administração de Fármacos

03.2 Distribuição

03.3 Biotransformação

03.4 Eliminação

04

Farmacodinâmica

04.1 Ligação fármaco-receptor

04.2 Receptores Farmacológicos

04.3 Agonismo total, parcial, inverso e antagonismo

05

Farmacologia Oncológica

05.1 O que é o câncer e como se desenvolve?

05.2 Principais modalidades de tratamentos oncológicos

05.3 Fármacos usados para o tratamento de neoplasias

06

AVFARMA

01. A História da Farmacologia

A farmacologia é uma ciência que nasceu no século XIX pautada nos princípios da experimentação. Ela é caracterizada como o estudo dos fármacos - substâncias químicas com ação terapêutica - interação com sistemas biológicos. ¹

Naquela época, não se associava estudos científicos à terapêutica, e ainda não havia conhecimento acerca do corpo humano e quais eram os efeitos que os fármacos poderiam desencadear. Essa ciência buscava compreender os efeitos que os compostos naturais - como os extratos botânicos e outras substâncias químicas, como o mercúrio - poderiam desempenhar. ^{1,2}

Eram produzidos remédios à base de ervas para tratamento de algumas patologias, o que contribuiu para a construção de farmacopeias e o desenvolvimento dos boticários. Com o avanço nos processos químicos para purificação de compostos ativos de plantas, os farmacologistas desenvolviam seus

entendimentos nos fármacos provenientes das plantas, como quinina, atropina, efedrina, dentre outros. ¹⁻³

No século XX, novos fármacos sintéticos, como os barbitúricos e anestésicos locais começaram a surgir. Posteriormente, os primeiros fármacos antimicrobianos - as sulfonamidas - foram descobertos por Gerhard Domagk, seguido do desenvolvimento da penicilina por Chain Florey durante a Segunda Guerra Mundial. ⁴

Cada classe terapêutica desses medicamentos trouxe um cenário desafiador para esses pesquisadores, e assim a



01. A História da Farmacologia

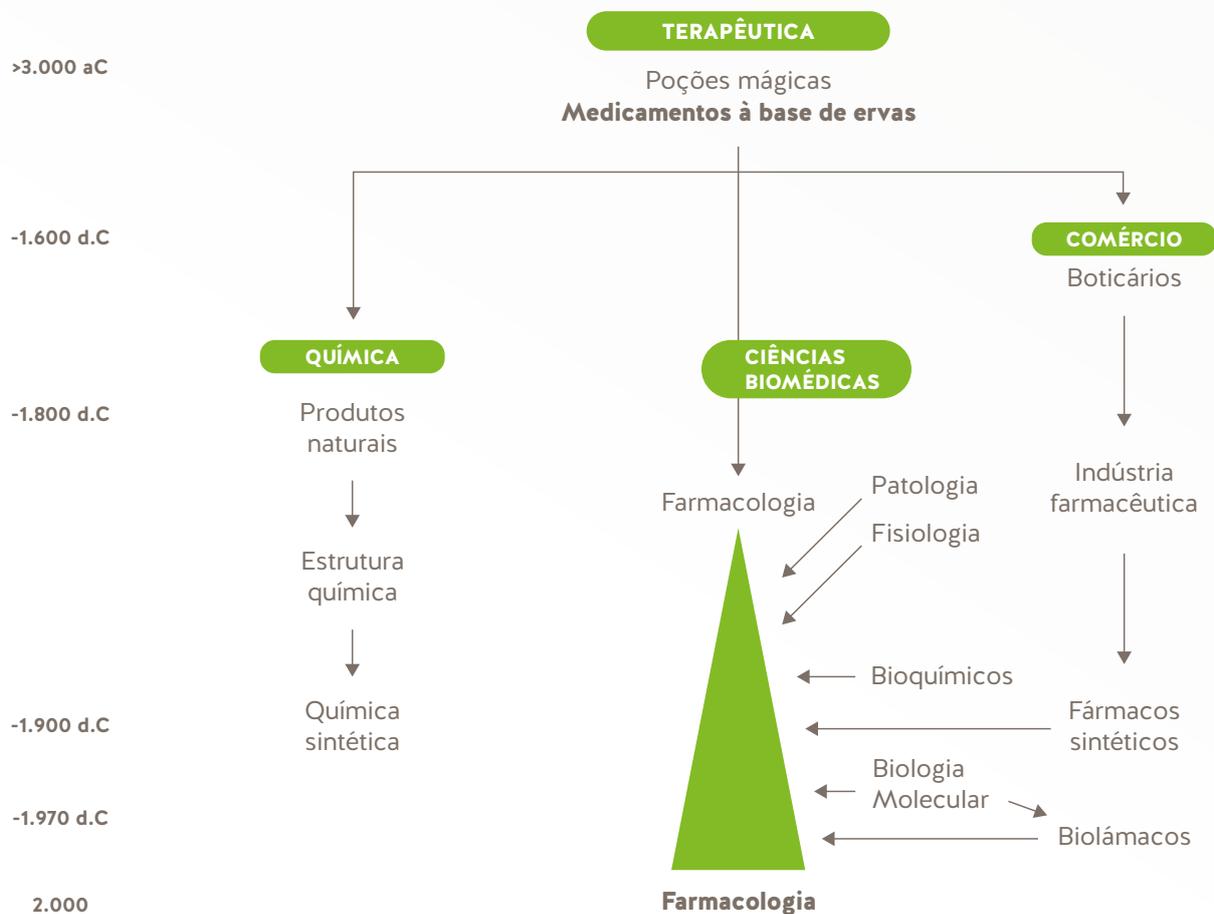
farmacologia foi instituída como ciência biomédica, tendo um claro posicionamento acerca da sua identidade.¹⁻⁴

Concomitantemente, com o aparecimento das moléculas, os cientistas se aprofundavam nos estudos, o que contribuiu para o desenvolvimento da fisiologia e seus mediadores químicos. No século XX a Bioquímica emergiu, junto com as enzimas e caracterização das

vias bioquímicas que auxiliaram no entendimento dos efeitos farmacológicos.^{1,2}

Abaixo uma ilustração que exemplifica a história da farmacologia, tendo o seu início fundamentado em uma terapêutica rudimentar, sem evidências científicas que, em meados do século XIX, assumiu posicionamento com caráter científico.¹⁻⁵

Figura 01 História da Farmacologia



Adaptado a partir da referência 1-5

02. Exposição sistêmica

Dizemos que a exposição sistêmica está relacionada com a resposta à quantidade de fármaco que entra no organismo e o tempo que permanece no corpo humano. ¹⁻⁴

O medicamento, quando entra na corrente sanguínea, equilibra-se facilmente com as proteínas plasmáticas. Logo, qualquer fluido, como o sangue total, plasma ou soro, podem ser utilizados para mensurar o perfil sistêmico do fármaco e averiguar a exposição dos medicamentos. ⁶

Normalmente, na prática clínica, são mais utilizados a urina e o plasma. O plasma é o principal, porque o sangue pode causar interferências nos métodos de quantificação e dificultar as análises para obtenção dos resultados esperados. ⁶

Diferenças das concentrações do fármaco: ⁷

Sangue total: É utilizado um anti-coagulante para extração do fármaco para uma fase orgânica. A concentração do fármaco pode ser representada pela média da amostra total.

Plasma: É o sobrenadante do sangue total com anticoagulante após centrifugação das células sanguíneas. O sobrenadante contém proteínas plasmáticas às quais o medicamento faz ligação. Dessa forma, a concentração plasmática inclui o fármaco livre ligado a essas proteínas.

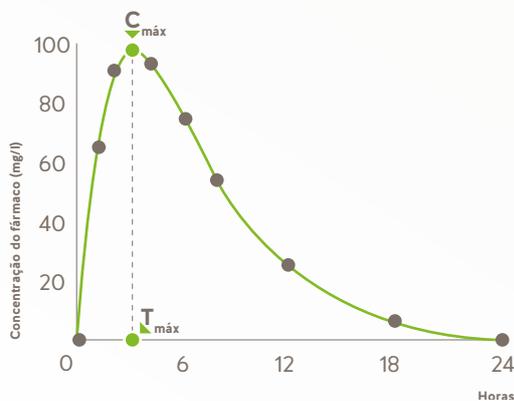
Soro: É a porção que pode ser separada do coágulo por centrifugação, após o sangue total ter coagulado. São removidos o fibrinogênio e a sua forma coagulada, a fibrina. As concentrações séricas e plasmáticas do fármaco são basicamente idênticas.



02. Exposição sistêmica

O perfil de exposição sistêmica é avaliado em função da taxa e da extensão de entrada, distribuição e eliminação do fármaco.

Gráfico 02 Perfil de exposição sistêmica após administração de fármaco oral



Adaptado a partir da referência 6

No gráfico, a maior concentração é denominada concentração máxima, $C_{máx}$, ou exposição sistêmica máxima, a qual pode representar o fármaco no sangue total, plasma ou no soro. O tempo para alcançar a concentração é chamado de tempo para concentração máxima, $T_{máx}$, ou tempo para exposição máxima.¹⁻⁶

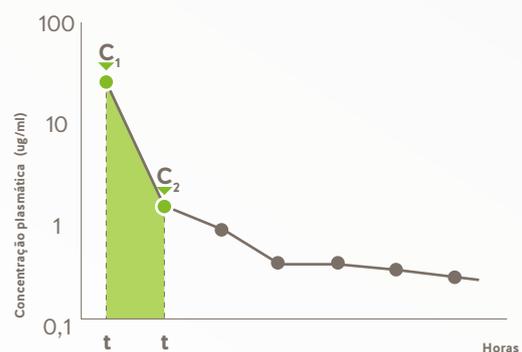
A área sobre a curva (ASC) em função do tempo é a exposição sistêmica total do fármaco. A área sobre a curva até o tempo do pico da concentração é uma medida da exposição inicial ao fármaco.

1-6

Como calcular a área sobre a curva?

A área tracejada, como podemos verificar no gráfico, representa uma divisão do método trapezoide para o cálculo da área sob a curva.

Gráfico 03 Concentração plasmática em função do tempo de um medicamento



Adaptado a partir da referência 6

Fórmula:

$$ASC_{1,2} = (C_2 - C_1)/2 \times (t_2 - t_1)$$

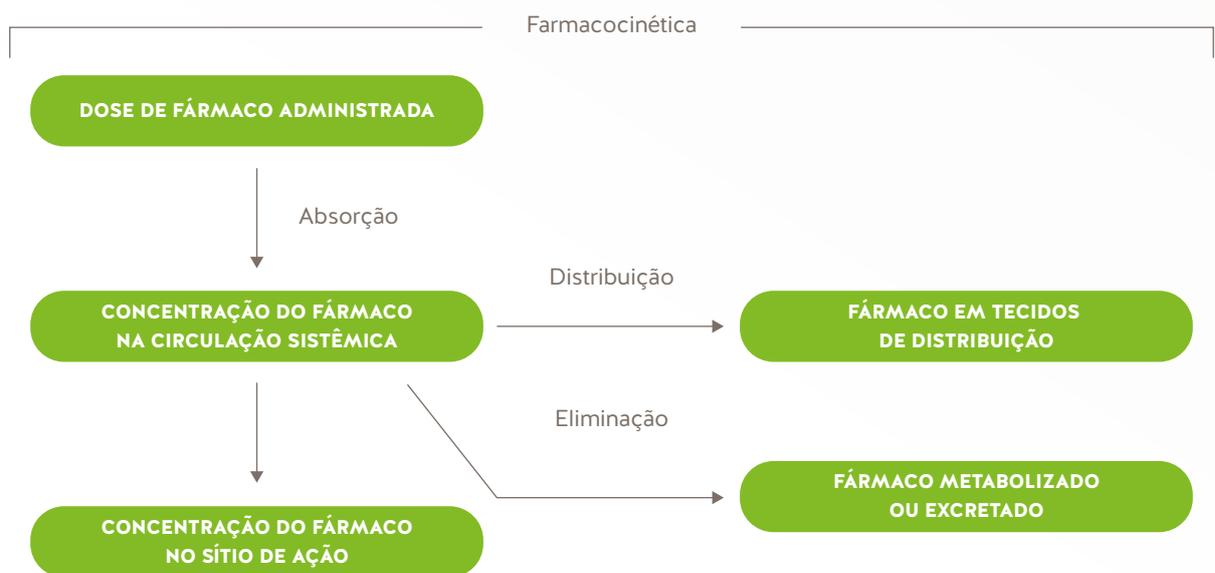
C: concentração **T:** tempo

03. Farmacocinética

A Farmacocinética é o estudo do caminho percorrido por uma substância química, um fármaco dentro do organismo animal. Constitui um dos principais ramos da farmacologia, que tem a finalidade compreender as etapas de absorção, distribuição, biotransformação e excreção empregados na terapêutica.⁸ Apesar de a farmacocinética permitir compreender o fármaco no organismo, é difícil verificar precisamente o comportamento de um medicamento em cada indivíduo, porque as respostas terapêuticas mudam de um paciente para outro.^{1,2}



Figura 02 Farmacocinética



Adaptado a partir da referência 1,2 e 8

03. Farmacocinética

Abaixo apresentaremos a definição didática, pois os processos atuam de forma contínua na farmacocinética.

3.1 Absorção e Vias de Administração de Fármacos

A absorção ocorre quando o fármaco deixa seu local de administração e alcança a corrente sanguínea.¹

Nessa ótica, suponhamos que para o tratamento de um paciente seja estabelecido um protocolo clínico de medicamentos de uso oral. Consideramos que o medicamento foi absorvido efetivamente se toda a dose administrada atravessa as membranas do trato gastrointestinal até a veia porta e a forma farmacêutica de comprimido tenha sido metabolizado integralmente na passagem pelo fígado.^{1,2}

Esse processo de metabolização é chamado de efeito de primeira passagem. Em outras palavras, é a metabolização do fármaco pelo fígado antes de chegar à circulação sistêmica.⁶

Fármacos que apresentam efeito de primeira passagem prolongado podem exigir uma dose oral maior para produzir o efeito terapêutico quando comparado às doses intravenosas, isto porque não possuem esse efeito de primeira passagem, apresentando biodisponibilidade

Existem diversos fatores que podem influenciar na absorção de um medicamento. São eles:

- Dosagem;
- Peso molecular;
- Solubilidade;
- Ionização;
- Forma farmacêutica;
- pH local;
- Área absorptiva;
- Condições fisiológicas e patológicas.

Na via de administração intravenosa, a biodisponibilidade é igual a 1.0, porque a quantidade de fármaco administrada é igual à quantidade que alcança a circulação sistêmica de forma imediata, não sofrendo interferência de fatores que possam interferir na biodisponibilidade do fármaco.^{4,9-10}

A biodisponibilidade pode ser determinada pela via de administração, forma farmacêutica, efeito de primeira passagem, entre outros fatores, podendo ser calculada pela seguinte equação:¹¹

Biodisponibilidade = Concentração de fármaco que alcança a circulação sistêmica/Concentração de fármaco administrado¹⁰

03. Farmacocinética

Relembrando as vias de administração de Fármacos

Os medicamentos poderão ser administrados por várias vias, sendo necessários cuidados específicos em cada uma delas. Essa escolha envolve o tipo de medicamento, o tempo de ação esperado, os efeitos colaterais do medicamento e o estado físico geral do paciente.

- Via enteral: oral, sublingual e retal;
- Via vaginal;
- Via parenteral: intravascular (intravenosa e intra-arterial), intramuscular, subcutânea, intradérmica, intracardiaca;
- Via tópica: dérmica, transdérmica, intraocular;
- Via nasal;
- Via inalatória;
- Via auricular;
- Via intratecal: peridural, subaracnóidea
- Via intraperitoneal;
- Via intra-articular

Adaptado a partir da referência 11

3.2 Distribuição

Entende-se como distribuição o movimento do fármaco no sangue para os diversos tecidos periféricos do corpo e vice-versa. ^{1,2}

Uma vez absorvido na circulação sistêmica, o fármaco é capaz de alcançar qualquer órgão-alvo. O medicamento chega primeiro aos órgãos mais vascularizados e, depois, sofre redistribuição aos tecidos menos irrigados. ⁶

Para fármacos administrados por via IV, a fase após a administração até a queda na concentração representa a fase de distribuição, na qual o fármaco sai da circulação e entra nos tecidos. ²

Sabe-se que o efeito do medicamento no tecido-alvo relaciona-se à concentração no plasma, utilizada para monitorização e verificar os níveis terapêuticos, uma vez que se torna difícil medir a quantidade de fármaco realmente captada pelo órgão-alvo. ^{2,6}

Ao que tudo indica, em alguns casos, a concentração plasmática de um fármaco pode não apontar fielmente a verdadeira concentração tecidual. ¹

03. Farmacocinética

Ao que tudo indica, em alguns casos, a concentração plasmática de um fármaco pode não apontar fielmente a verdadeira concentração tecidual.¹

Cálculo do volume de distribuição

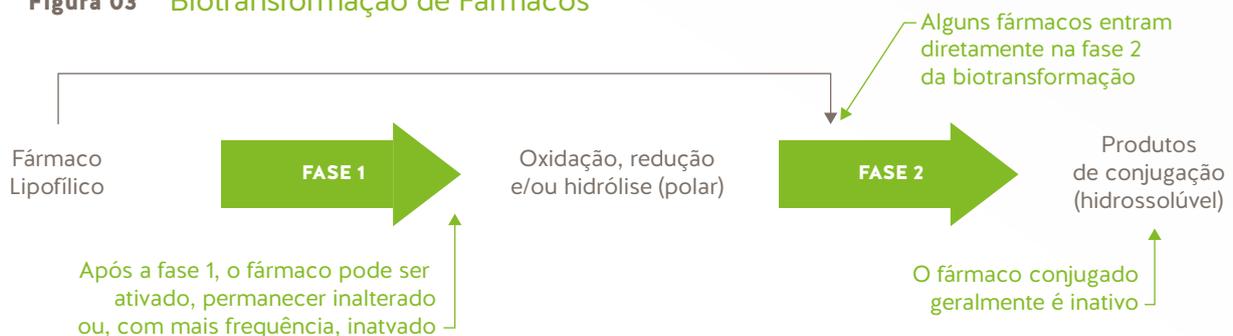
O volume de distribuição de um fármaco (Vd) representa o volume de líquido necessário para conter a quantidade total do fármaco absorvido no corpo, numa concentração uniforme equivalente à do plasma no estado de equilíbrio dinâmico, representado pela seguinte fórmula:⁶

$$Vd = \text{Dose} / [\text{Fármaco plasma}]$$

3.3 Biotransformação

Esta é a etapa onde o fármaco é transformado em um composto mais hidrossolúvel para posterior excreção. É dividida em 2 fases:

Figura 03 Biotransformação de Fármacos



Adaptado a partir da referência 1,2



03. Farmacocinética

Fase 1: Etapas de oxidação, redução e/ou hidrólise

As reações de fase 1 modificam fármacos lipofílicos em moléculas mais polares, introduzindo o grupo funcional polar, como -OH ou -NH₂. A biotransformação de fase I pode aumentar ou diminuir a atividade farmacológica ou, ainda, não ter efeito sobre ela. ⁶

Essas reações de fase 1 participam com maior frequência na biotransformação de fármacos catalisadas pelo sistema citocromo P450, denominado CYP. Esse citocromo é responsável pela biotransformação de vários compostos endógenos e substâncias exógenas. ^{1,2,6}

Porém, existem as reações de fase 1 que não envolvem o sistema P450, que incluem a oxidação de aminas, a desidrogenação do álcool, as esterases e a hidrólise. ¹

Fase 2: Conjugação

Após a passagem pelas reações de fase 1, alguns metabólitos ainda continuam lipofílicos para serem excretados. Uma reação subsequente de conjugação com um substrato endógeno, utilizando o ácido glicurônico, podem produzir um composto mais hidrossolúvel, polar e terapeuticamente inativo. ¹⁻³ O fármaco conjugado altamente polar é então excretado pelos rins ou pela bile.

3.4 Eliminação

A eliminação é a perda irreversível do fármaco quimicamente inalterado. Os principais órgãos responsáveis pela eliminação são os rins e o fígado, podendo haver excreção também pelas fezes. ³

04. Farmacodinâmica

A Farmacodinâmica é o estudo das ações das drogas no organismo vivo e das interações moleculares que regulam o reconhecimento de um fármaco pelo receptor. O resultado dessa interação produz o efeito terapêutico, cuja resposta é variável e dependente diversos fatores individuais, além de farmacocinéticos. Já as interações podem ocorrer durante as etapas de absorção, distribuição, metabolização e excreção, gerando competição pelo local. ^{6,13}

4.1 Ligação fármaco-receptor

Quando ocorre a ligação entre o fármaco e um receptor, tem-se uma resposta farmacológica. Nesta ótica, é necessária uma ocupação dos receptores celulares para desencadeamento de uma resposta esperada daquele medicamento. ^{6,14}

Para analisar a ação desse medicamento, é importante compreender o equilíbrio dinâmico entre receptor ocupado e receptor livre. ^{6,14}



L: representa o ligante, fármaco.

R: Receptor livre

LR: complexo ligante-receptor

Essa reação está em equilíbrio dinâmico, sendo que a fração de receptores em cada um desses estados depende da constante de dissociação (Kd). ^{6,14}

O valor de Kd, pode apontar as características do fármaco, como a sua afinidade pelo receptor, ou seja, a capacidade de promover interação, importante para comparação de fármacos. ^{6,14}



04. Farmacodinâmica

4.2 Receptores Farmacológicos

Receptores são alvos em que fármacos se ligam, promovendo uma resposta.

Os fármacos que interagem com os receptores e estimulam regulação semelhante aos componentes endógenos são conhecidos como agonistas totais e apresentam eficácia intrínseca ($e = 1$).^{6,14}

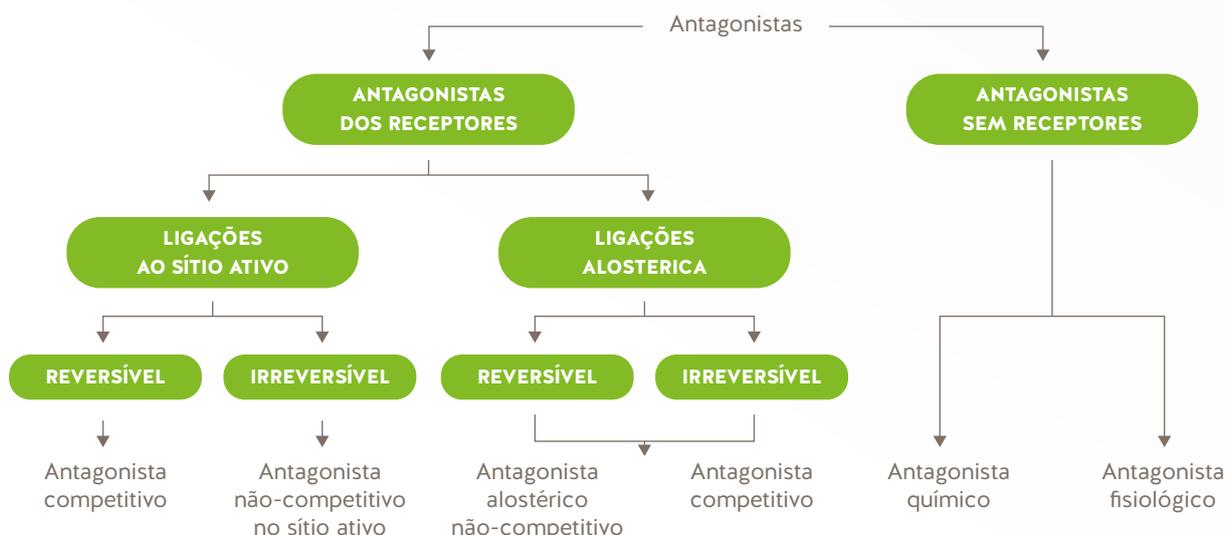
No entanto, existem fármacos que atuam nesses receptores impedindo efeitos das substâncias endógenas e, por não pos-

suírem uma eficácia intrínseca ($e = 0$), são conhecidos como antagonistas.^{6,14}

Os fármacos que independentemente da concentração administrada não têm um efeito máximo, tendo eficácia intrínseca intermediária ($e > 0$ e < 1), são denominados agonistas parciais.¹⁴

Ademais, existem aqueles que estabilizam o receptor em sua conformação inativa. Estes obtêm efeito contrário ao do agonista total, tendo eficácia intrínseca negativa ($e < 1$) e são chamados de agonistas inversos.¹⁴

Figura 04 Antagonistas



Adaptado a partir da referência 14

04. Farmacodinâmica

4.3 Agonismo total, parcial, inverso e antagonismo

Os agonistas total, parcial, inverso e antagonista podem ser definidos pela capacidade de estabilizar o seu receptor em determinada conformação. ^{1,6,14}

Agonista total: Estimula o efeito máximo, possibilitando manter o receptor em sua conformação ativada com a possibilidade de amplificação do sinal. ^{1,6,14}

Agonista parcial: Estabiliza o receptor na sua conformação ativa por um determinado período, não atingindo o efeito conforme o agonista total. ^{1,6,14}

Agonista inverso: Estabiliza o receptor na conformação inativa, promovendo efeito contrário ao observado com agonistas totais e parciais. ^{1,6,14}

O antagonismo bloqueia o sítio ativo do receptor, não promovendo efeitos farmacodinâmicos. Embora sua função seja o bloqueio do sítio ativo do fármaco, diferentes atividades farmacodinâmicas são apresentadas após ter sido estimulado por um agonista continuado. ¹⁴

Isso pode ser explicado pelo fato de os fármacos antagonistas terem afinidades ou Kd diferentes, permitindo uma ação farmacológica diferente. ^{1,6}

Quanto aos antagonistas competitivos, considera-se que a ocupação do sítio ativo ocorre de forma reversível, possibilitando o aumento da concentração do agonista que mantém o mesmo efeito máximo obtido com o agonista isolado na ausência do antagonista. ^{1,6,14}

Já com o antagonismo não competitivo ocorre a ocupação do sítio ativo de maneira irreversível ou uma ligação de um antagonista num local do receptor diferente do sítio ativo, chamado de sítio alostérico. Desse modo, não se tem o deslocamento do agonista que está no sítio ativo, de forma que o efeito do agonista na presença desse tipo de antagonista não chega ao efeito máximo. ^{1,6,14}

04. Farmacodinâmica

Tabela 01 Resumo da Ação dos Agonistas e Antagonistas

Classes de Agonistas			
CLASSE DE AGONISTAS	AÇÃO		
Agonista integral	Ativa o receptor com eficácia máxima		
Agonista parcial	Ativa o receptor, mas não com eficácia máxima		
Agonista inverso	Inativa o receptor constitutivamente ativo		

Classes de Antagonistas			
CLASSE DE ANTAGONISTAS	EFEITOS SOBRE A POTÊNCIA DO AGONISTA	EFEITOS SOBRE A EFICÁCIA DO AGONISTA	AÇÃO
Antagonista competitivo	Sim	Não	Liga-se reversivelmente ao sítio ativo do receptor; compete com a ligação do agonista a esse sítio
Antagonista não-competitivo no sítio ativo	Não	Sim	Liga-se irreversivelmente ao sítio ativo do receptor; impede a ligação do agonista a esse sítio
Antagonista alostérico não-competitivo	Não	Sim	Liga-se de modo reversível ou irreversível a um sítio diferente do sítio ativo do receptor; altera a K _d para ligação do agonista ou impede a mudança de conformação necessária para a ativação do receptor pelo agonista

Adaptado a partir da referência 14

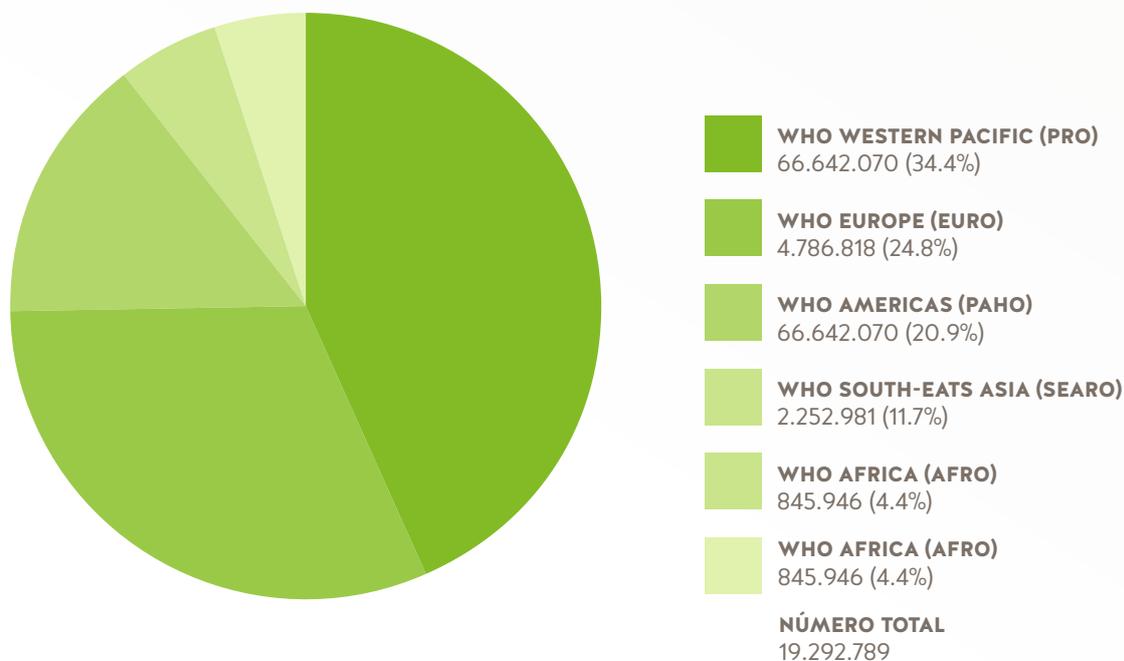
05. Farmacologia Oncológica

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e está entre as quatro principais causas de morte em idosos com menos de 70 anos de idade na maioria dos países. Sabe-se que a incidência e a mortalidade por câncer sofre influência do envelhecimento e do crescimento populacional, bem como da mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer que podem agir em associação ou em sequência para promover o processo de carcinogênese.

Os fatores de risco de câncer envolvem sexo, idade, raça, predisposição genética, condições ambientais expostas e, por fim, condições socioeconômicas devido à incorporação de hábitos alimentares inadequados durante a vida.

Segundo o Instituto Nacional do Câncer, no Brasil, em 2021, ocorrerão 625 mil novos casos.

Figura 05 Número de casos estimados no ano de 2020
Todos os tipos de câncer



Adaptado a partir da referência 15

05. Farmacologia Oncológica

5.1 O que é o câncer e como se desenvolve?

O câncer se desenvolve a partir de células mutantes, com modificações genéticas, que adquirem capacidades denominadas de características do câncer. ¹⁶

Existem muitos tipos de câncer que aparecem em diferentes tecidos no organismo. Também existem tumores originados de um único tecido que podem ser reconhecidos com vários subtipos diferentes. O que caracteriza o câncer é o conjunto de compartilhamento de comportamentos de células anormais através da divisão celular acelerada e da invasão do tecido circundante, associados às mudanças no DNA. ¹⁶

Figura 06 Falta título



Adaptado a partir da referência 16

Portanto, o câncer é desenvolvido a partir dos processos normais de controle do comportamento celular que em algum momento falham, e uma célula mutante torna-se a progenitora de um grupo de células que compartilham comportamentos ou capacidades anormais, resultando no acúmulo de dano genético nas células ao longo do tempo. ¹⁶

05. Farmacologia Oncológica

5.2 Principais modalidades de tratamentos oncológicos

Com o conhecimento do desenvolvimento do câncer e suas características a partir do genoma humano, nos últimos anos foram incorporadas novas modalidades de tratamentos oncológicos, como as terapias-alvo e a imunoterapia, que podem ser utilizadas combinadas ou isoladamente.

A seguir apresentamos as principais modalidades de tratamento oncológico e suas definições:

- **Quimioterapia:** São empregados fármacos antineoplásicos para destruir células tumorais. O tratamento quimioterápico pode ser utilizado como tratamento de indução primária para estágios mais avançados da doença ou para cânceres que não obtiveram uma abordagem eficiente. Há o tratamento neoadjuvante, onde o intuito é reduzir o tamanho do tumor, o tratamento adjuvante, para eliminar as células cancerígenas, diminuindo a probabilidade de recidiva e metástases, e o tratamento paliativo, para melhorar a qualidade de vida do paciente, mas sem finalidade curativa.¹⁷

- **Radioterapia:** São empregadas radiações ionizantes para destruir células cancerígenas, controlar sangramentos e dores e reduzir tumores que estejam comprimindo outros órgãos em uma determinada região. As doses de radiação e o tempo de aplicação sofrem variação de acordo com o tipo e o tamanho do tumor.¹⁷

- **Imunoterapia:** É um tratamento biológico cujo objetivo é potencializar o sistema imunológico, estimulando-o a identificar as células cancerosas e atacá-las, combatendo o câncer.¹⁷

- **Cirurgia Oncológica:** Trata-se da remoção do tumor de todos os locais por onde a doença possa ter se espalhado. Este tratamento pode ter finalidade curativa ou paliativa, quando a intenção é aliviar sintomas decorrentes da presença do tumor.¹⁷

- **Terapia-alvo:** É considerada um tratamento mais preciso, que busca atingir a célula tumoral a partir do mecanismo celular que lhe deu origem. Por isso, costuma estar associada a efeitos adversos toleráveis durante o combate à doença. Este tratamento também pode ser denominado de terapia molecular ou terapia alvo-molecular.¹⁷

05. Farmacologia Oncológica

- **Transplante de medula óssea:** Procedimento que, na maioria das vezes, visa tratar pacientes com neoplasias hematológicas que não poderiam alcançar a cura com a quimioterapia sistêmica padrão, ou com doenças cuja produção das células sanguíneas está muito comprometida.¹⁷

5.3 Fármacos usados para o tratamento de Neoplasias

Agentes Alquilantes

Ciclo Inespecífico

Ocasionam dano direto no DNA, agindo em qualquer fase do ciclo celular, preferencialmente na Fase S.

Fármaco Ciclofosfamida

Classe: Mostarda Nitrogenada.

Mecanismo de Ação: Após a ativação pelas enzimas hepáticas dos metabólitos citotóxicos, a mostarda fosforamida e acroleína formam ligações cruzadas com o DNA, levando à morte celular.

Indicações: Linfomas, leucemias, carcinoma de mama e ovário, mieloma, neuroblastoma, condicionamento de transplante e doenças autoimunes.

Doses Usuais: 60 – 1800 mg/m²

Reações Adversas: Alopecia, mucosite, neutropenia - mielossupressão, anorexia, cistite hemorrágica, infertilidade, rubor facial.

05. Farmacologia Oncológica

Fármaco Ifosfamida

Classe: Mostarda Nitrogenada.

Mecanismo de Ação: Após a ativação pelas enzimas hepáticas dos metabólitos citotóxicos, a mostarda fosforamida e acroleína formam ligações cruzadas com o DNA, levando à morte celular.

Indicações: Linfomas, leucemias, carcinoma de mama e ovário, mieloma, neuroblastoma, condicionamento de transplante e doenças autoimunes.

Doses Usuais: 250 mg – 300 mg/kg por série.

Reações Adversas: Alopecia, náuseas, anemia, leucopenia, neurotoxicidade, mielossupressão, imunossupressão, cistite hemorrágica, infertilidade.

.....

Fármaco Melfalano

Classe: Mostarda Nitrogenada.

Mecanismo de Ação: Derivada da mecloretamina, interfere no cruzamento das cadeias de DNA, impedindo a replicação e levando à morte celular.

Indicações: Melanoma, sarcomas de tecido mole, mieloma múltiplo, carcinoma de ovário avançado, neuroblastoma avançado e condicionamento de transplante.

Doses Usuais: 16mg/m² - Condicionamento 100mg/m²

Reações Adversas: Alopecia em altas doses, leucopenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, diarreia, estomatite, atrofia muscular, aumento da creatinquinase, formigamento, pode haver elevação da ureia e reações alérgicas.

.....

05. Farmacologia Oncológica

Fármaco Bussulfano

Classe: Alquil Sulfonato.

Mecanismo de Ação: Atividade citotóxica interferindo na replicação do DNA e na transcrição do RNA, causando interrupção funcional dos ácidos nucleicos. Atua principalmente sobre os precursores dos granulócitos na medula óssea.

Indicações: Tratamento condicionante de transplante.

Doses Usuais: Em combinação com ciclofosfamida ou melfano - 0,8 mg/kg
Em combinação com fludarabina, 30 mg/m².

Reações Adversas: Edema, hipertensão, taquicardia, erupção cutânea, hiperglicemia, hipocalcemia, hipocalemia, dor abdominal, diarreia, constipação, anorexia, náuseas, estomatite, ansiedade, astenia, insônia, febre, dor, tremor, cefaleia, VOD, pancitopenia, hipersensibilidade, mucosite, alopecia.

Fármaco Carmustina

Classe: Nitrosureia.

Mecanismo de Ação: Sua ação citotóxica é mediada através de seus metabólitos, que inibem várias enzimas envolvidas com a formação do DNA. É também responsável pela quebra nas cadeias do DNA, ocasionando interferência na síntese do DNA, RNA e proteínas.

Indicações: Tumores cerebrais, Mieloma Múltiplo, LH, LNH e Melanoma

Doses Usuais: 200 mg/m²

Reações Adversas: Toxicidade pulmonar, mielossupressão, náuseas, hipotensão, taquicardia, nível aumentado reversível de fosfatase alcalina, transaminases e bilirrubina, cefaleia, tontura.

05. Farmacologia Oncológica

Fármaco Dacarbazina

Classe: Triazenos.

Mecanismo de Ação: Alquilante não clássico, inicialmente desenvolvido como um antimetabólito de purina, porém, sua atividade antitumoral não é mediada via inibição da biossíntese de purinas. A ativação metabólica é requerida para a atividade antitumoral. Adicionalmente, liga-se aos grupos sulfidril da proteínas. Dacarbazina inibe a síntese do DNA e RNA.

Indicações: LH e melanoma metastático.

Doses Usuais:

2 a 4,5 mg/kg/dia ou 250 mg/m² ;
melanoma 150 mg/m² ou 375 mg/m²- LH

Reações Adversas: Hipotensão, alopecia, náuseas, cefaleia, mielossupressão, hepatotoxicidade, febre, dor muscular, rubor facial, falta de apetite.

Fármaco Cisplatina

Classe: Composto de Platina.

Mecanismo de Ação: Complexo de metal pesado que contém um átomo central de platina. Após hidrólise na célula, o metabólito produz ligações cruzadas intrafilamento e interfilamento no DNA, interferindo com a sua síntese e função, também inibindo a transcrição.

Indicações: Câncer de testículo, ovário, cabeça, bexiga e pescoço. LH e LNH.

Doses Usuais:

20 mg/m² – câncer de Testículo
50 – 70 mg/m² – câncer de bexiga

Reações Adversas: Nefrotoxicidade, ototoxicidade, anafilaxia, mielossupressão, distúrbios eletrolíticos séricos, neurotoxicidade, náuseas, hepatotoxicidade.

05. Farmacologia Oncológica

Fármaco Carboplatina

Classe: Composto de Platina.

Mecanismo de Ação: Pertencente a uma segunda geração dos análogos de platina. Atua de forma similar aos agentes alquilantes e apresenta propriedades bioquímicas semelhantes às da cisplatina. Produz predominantemente ligações cruzadas intercadeias no DNA, alterando sua estrutura e inibindo sua síntese.

Indicações: Carcinoma de ovário avançado, incluindo tratamentos de segunda linha e paliativo em pacientes que já tenham recebido medicamentos contendo cisplatina. Também indicado no tratamento do carcinoma de pequenas células de pulmão, nos carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço e nos carcinomas de cérvix uterina.

Doses Usuais: 300 – 400 mg/m²

Reações Adversas: Alopecia, hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, náusea, mielossupressão, fosfatase alcalina elevada, AST aumentado, ureia anormal, creatinina sérica elevada, pode causar toxicidade auditiva cumulativa, anormalidades visuais, mialgia.

Fármaco Oxaliplatina

Classe: Composto de Platina.

Mecanismo de Ação: Como outros derivados da platina, a oxaliplatina atua sobre o DNA, produzindo ligações covalentes que levam à formação de pontes interfilamento e intrafilamento, inibindo a síntese e a replicação posterior do DNA. Interfere também na síntese do RNA e das proteínas celulares.

Indicações: Câncer intestinal (colorretal) metastático, câncer gástrico (no estômago), tratamento adjuvante de câncer colorretal em pacientes que retiraram completamente o tumor primário, reduzindo o risco de reincidência do tumor.

Doses Usuais:

Câncer de cólon no cenário adjuvante
85 mg/m² + Leucovorin 200 mg/m²

Associado a 5-FU – 600 mg/m²
(oxaliplatina)

Câncer avançado – 130 mg/m²

Reações Adversas: Dor abdominal, diarreia, constipação, anorexia, náusea, estomatite, mielossupressão, fosfatase alcalina anormal, ALT e AST anormais, parestesia, fadiga, febre, neuropatia, soluço, alopecia, dor nas costas, sangramento nasal.

05. Farmacologia Oncológica

Agentes Antimetabólitos

Ciclo Inespecífico

Interferem na replicação do DNA e do RNA, atuando na fase S

Fármaco Metotrexato

Classe: Análogo ao Ácido Fólico.

Mecanismo de Ação: Antagonista do ácido fólico que inibe a di-hidrofolato redutase (DHFR), impedindo a conversão do ácido di-hidrofolico em ácido tetra-hidrofolico, que é indispensável à síntese de timinas e purinas. Liga-se também de forma irreversível à TS, acarretando inibição da síntese de purinas e de ácido timidílico.

Indicações: Artrite reumatoide e da psoríase grave, osteossarcoma, leucemias, LNH, linfoma de Burkitt, tumor trofoblástico, câncer de mama, cabeça, pescoço e pulmonar.

Doses Usuais:

30 – 40 mg/m²

Tumor trofoblástico – 15 – 30 mg/dia

Linfoma de Burkitt – 10 – 25 mg/dia

Leucemia meníngea – 12 mg IT

Osteossarcoma – 1 g/m

Reações Adversas: Alopecia, mielosupressão, erupção cutânea, náusea, tontura, cefaleia, bronquite, aumento das enzimas hepáticas, fibrose hepática, cirrose hepática, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, toxicidade pulmonar em alta dose.

05. Farmacologia Oncológica

Fármaco Fluorouracil

Classe: Análogo de Pirimidinas.

Mecanismo de Ação: Interfere na síntese de DNA e RNA através de três possíveis mecanismos:

(a) o metabólito fluorouridina-5-trifosfato (FUTP) é incorporado ao RNA, no lugar do trifosfato de uridina (UTP), produzindo um RNA alterado e interferindo na síntese proteica;

(b) o metabólito ativo F-dUMP (monofosfato de fluorodesoxiuridina) inibe a timidilato sintetase (TS), o que resulta em uma diminuição na produção de timidina necessária à síntese e reparo do DNA; leucovorina (formil tetrahydrofolato, formil-FH4) aumenta a ação da fluoruracila, pois estabiliza a ligação do FdUMP à TS;

(c) o metabólito trifosfato de fluorodesoxiuridina (FdUTP) é incorporado ao DNA, interferindo em sua replicação.

Indicações: Neoplasia de reto, cólon, mama, estômago, pâncreas, ovário, bexiga, colo do útero e células hepáticas.

Doses Usuais:

Câncer de cólon – 400 mg/m²

Câncer de mama – 500 – 600 mg/m²

Câncer de estômago – 200 – 1000 mg/m²

Câncer de pâncreas – 400 mg/m²

Reações Adversas: Alopecia, síndrome mão-pé, erupção maculopapular, prurido, diarreia, vômito, estomatite, cefaleia, anorexia, mucosite, mielossupressão.

05. Farmacologia Oncológica

Fármaco Citarabina

Classe: Análogo de Pirimidinas.

Mecanismo de Ação: Análogo à desoxicitidina que requer ativação intracelular para formação do metabólito de nucleotídeo Ara-CTP, que bloqueia a síntese e função do DNA e inibe a DNA polimerase.

O Ara-CTP inibe a enzima ribonucleotídeo redutase, resultando em níveis reduzidos de desoxirribonucleotídeos essenciais à síntese e função do DNA. Atua sobre a fase S e, sob certas condições, bloqueia a progressão das células da fase G1 para a fase S.

Indicações: LMA, LLA, LMC (Fase Blástica), Linfoma.

Doses Usuais: 100 mg/m²

Dose alta 2 – 3 g/m²

SC – 20 – 100 mg/m²

IT – 5 – 75 mg/m²

Reações Adversas: Tromboflebite, anorexia, náuseas, erupção cutânea, estomatite, inflamação anal, mucosite, mielossupressão, hepatotoxicidade, dor abdominal, cefaleia, síndrome de lise tumoral, pancreatite doses altas (2-3g/m²) – toxicidade pulmonar, gastrintestinal e nervosa. Conjuntivite hemorrágica, lesão hepática, cardiomiopatia abdominal, diarreia, constipação, anorexia, náuseas, estomatite, ansiedade, astenia, insônia, febre, dor, tremor, cefaleia, VOD, pancitopenia, hipersensibilidade, mucosite, alopecia.

05. Farmacologia Oncológica

Fármaco Gencitabina

Classe: Análogo de Pirimidinas.

Mecanismo de Ação: Inibe a síntese do DNA através da conversão intracelular em difosfato e trifosfato de nucleosídeo. O difosfato inibe a ribonucleotídeo redutase necessária à formação de desoxinucleosídeos, essenciais no processo de síntese do DNA, e o trifosfato compete com os desoxinucleosídeos pela incorporação ao DNA. Age como um falso metabólito, incorporando-se ao DNA e induzindo a apoptose.

Indicações: Câncer de bexiga, câncer do pâncreas, câncer do pulmão e câncer de mama.

Doses Usuais:

Câncer de bexiga – 1250 mg/m² e 100 mg/m² se administrados com cisplatina 70 mg/m²

Câncer pâncreas – 1000 mg/m²

Câncer de pulmão – 1000 mg/m² e 1250 mg/m² se administrados com cisplatina

Câncer de mama – 1250 mg/m² se administrados com paclitaxel 175 mg/m²

Reações Adversas: Edema periférico, alopecia, exantema, hiperglicemia, hipomagnesemia, diarreia, vômito, esomatite, mielossupressão, fosfatase alcalina elevada, ALT e AST aumentado, artralgia, mialgia, parestesia, neuropatia motora periférica e sensorial, hematúria, proteinúria, creatinina sérica elevada, dispneia, fadiga, febre, dor, deficiência auditiva, tosse, mal-estar.

05. Farmacologia Oncológica

Fármaco Azacitidina

Classe: Análogo de Pirimidinas.

Mecanismo de Ação: Possui a capacidade de promover a hipometilação do DNA, acarretando toxicidade direta sobre as células hematopoiéticas anormais da medula óssea.

Indicações: Síndrome Mielodisplásica dos subtipos anemia refratária com excesso de blastos, leucemia mieloide aguda com 20% - 30% de blastos na medula óssea com displasia multilinhagem e LMC.

Doses Usuais: 75 mg/m²

Reações Adversas: Toxicidade no local da administração, dor torácica, prurido, constipação, náuseas, anorexia, tontura, cefaleia, insônia, febre, fadiga, mielossupressão, hipotensão, mialgia, dispneia.

Fármaco Cladribina

Classe: Análogo da Purina.

Mecanismo de Ação: Destrói os linfócitos e monócitos, malignos ou não, que apresentam grande quantidade de desoxicitidina quinase, mas pequena quantidade de desoxinucleotidase. O fármaco entra passivamente através da membrana celular, é fosforilado pela desoxicitidina quinase para 2-cloro-2-desoxi-b-D-adenosina monofosfato (2-CdAMP), que é metabolizado na forma 5-trifosfato (CdATP), a suposta espécie ativa, que se incorpora ao DNA e inibe sua síntese e função.

A Cladribina é tóxica tanto para os monócitos e linfócitos que se dividem ativamente quanto para os inativos, permitindo a morte das células pilosas.

Indicações: Leucemia de Células Pilosas.

Doses Usuais:

23,6 mg/m²

Infusão de 7 dias - 7 dias x 0,09 mg/kg

Reações Adversas: Neurotoxicidade e disfunção hepática (doses altas), dor de cabeça, náuseas, erupção cutânea, cansaço, febre, mielossupressão, diarreia, mal-estar, tosse, dor abdominal.

05. Farmacologia Oncológica

Fármaco Fludarabina

Classe: Análogo da Purina.

Mecanismo de Ação: Fludarabina é um pró-fármaco relativamente resistente à desaminação por adenosina desaminase. O fosfato de fludarabina é rapidamente desfosforilado a 2-fluoro-ara-A, o qual é captado pelas células e em seguida é fosforilado pela desoxicitidina quinase ao trifosfato ativo, 2-fluoro-ara-ATP.

Esse metabólito mostrou inibir a ribonucleotídeo redutase, a DNA polimerase alfa/delta e épsilon, a DNA primase e a DNA ligase, inibindo assim a síntese de DNA. Além disso, ocorre inibição parcial da RNA polimerase II e consequente redução na síntese de proteína.

Indicações: Tratamento inicial de pacientes com leucemia linfocítica crônica das células B (LLC) e para pacientes que não tenham respondido a, ou cuja doença tenha progredido, durante ou após pelo menos um tratamento padrão contendo um agente alquilante LNH.

Doses Usuais: 25 mg/m²

Reações Adversas: Anorexia, náusea, astenia, parestesia, tosse, fadiga, febre, dor, tremores, mielossupressão, distúrbio visual, estomatite, erupção cutânea, mucosite.

05. Farmacologia Oncológica

Agentes Antimetabólitos

Ciclo Inespecífico

Interferem na replicação do DNA e do RNA, atuando na fase S

Fármaco Doxorrubicina

Classe: Antraciclinas.

Mecanismo de Ação: É derivado de culturas de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Liga-se ao DNA da célula impedindo a síntese de DNA, RNA e proteínas. A doxorrubicina é também um potente quelante de ferro, e o complexo formado se liga às membranas celulares e ao DNA, produzindo radicais livres de hidroxila (OH), que favorecem a clivagem nos pontos de ligação.

Indicações: Indicado no tratamento de alguns tipos de cânceres, incluindo mama, ósseo, pulmão, tireoide, ovário e leucemia. Também é indicado no tratamento primário do câncer de bexiga por administração vesical.

Doses Usuais:

60 – 75 mg/m²

Idade avançada 25 – 50 mg/m²

Dose cumulativa – 550 mg/m²

Reações Adversas: Cardiotoxicidade, alopecia, erupção cutânea, hiperuricemia, diarreia, mucosite, anorexia, náuseas, alteração da cor da urina, fraqueza, mielossupressão, febre..

05. Farmacologia Oncológica

Fármaco Daunorrubicina

Classe: Antraciclinas.

Mecanismo de Ação: É derivado de culturas de *Streptomyces peucetius*. Intercala-se e liga-se ao DNA, bloqueando a síntese do DNA, RNA e proteínas. Inibe a topoisomerase II, formando um complexo DNA-topoisomerase II, levando a uma eventual quebra do DNA.

Indicações: Leucemia aguda (linfocítica, mielocítica e eritrocitária). LH, LNH, carcinomas em crianças e neuroblastoma.

Doses Usuais:

25 – 45 mg/m² – crianças
60 mg/m² – adultos
> 65 anos – 45 mg/m² (único) e
30 mg/m² (combinado)

Reações Adversas: Alopecia, cardiotoxicidade, náuseas, mielossupressão, reações anafiláticas, desidratação, hiperuricemia aguda, rubor, dor abdominal, diarreia, hemorragia, alteração na cor da urina, prurido, febre síndrome da lise tumoral, leucemia secundária.

Fármaco Idarrubicina

Classe: Antraciclinas.

Mecanismo de Ação: Intercala-se ao DNA, interage com a topoisomerase II e ocasiona inibição da síntese do DNA. Tem propriedades lipofílicas superiores aos outros antracíclicos, o que resulta em índices superiores de captação celular. Agente específico de fase do ciclo Celular (fase G-2).

Indicações: LMA e LLA.

Doses Usuais:

LMA – 12 mg/m² + citarabina
LMA – 8 mg/m² (agente isolado ou associado)
LLA – 12 mg/m² (adultos/dose isolada)
LLA – 10 mg/m² (crianças/dose isolada)

Reações Adversas: Cardiotoxicidade, alopecia, erupção cutânea, náuseas, estomatite, alteração na cor na urina, mielossupressão, aumento de transaminases, aumento da fosfatase alcalina, aumento, reconstituição de bilirrubinas, cefaleia.

05. Farmacologia Oncológica

Fármaco Epirrubicina

Classe: Antraciclinas.

Mecanismo de Ação: Intercala-se e liga-se ao DNA, bloqueando a síntese do DNA, RNA e a atividade mitótica. Inibe a topoisomerase II, formando um complexo DNA topoisomerase que pode ser clivado.

Indicações: LMA, LNH e carcinoma de mama, câncer de próstata, esclerose múltipla, sarcoma pediátrico.

Doses Usuais:

Dose inicial 14 mg/m² (agente único)

Dose inicial menos 12 mg/m² (agente único - pacientes com reserva medular inadequada)

Combinada com outro agente imunossupressor 2 - 4 mg/m²

Câncer de mama e LNH - 12 - 14 mg/m²

LMA - 10 - 12 mg/m²

Crianças - 8- 12 mg/m²

Reações Adversas: Cardiotoxicidade, alopecia, diarreia, náuseas, mielossupressão, hepatotoxicidade, edema, arritmia, febre, fadiga, anorexia, glicemia alta, hipocalcemia, dor, alteração da urina e hiperuricemia.

Fármaco Dactinomicina

Classe: Antibiótico.

Mecanismo de Ação: É derivado de culturas de *Streptomyces parvullus*, que se intercala entre os pares de bases guanina-citidina do DNA desorganizando sua hélice, resultando na inibição de sua replicação e da síntese do RNA.

Indicações: Como parte de quimioterapia combinada e/ou esquemas de tratamento de modalidade múltipla, é destinado ao tratamento de tumor de Wilms, rabdomiossarcoma infantil, sarcoma de Ewing e carcinoma metastático não-seminomatoso dos testículos.

Doses Usuais:

400 - 600 mcg/m² (adulto e criança)

Tumor de Wilms, rabdomiossarcoma

e sarcoma de Ewing - 15 mcg/kg/dia

Carcinoma testicular -1.000 mcg/m

Reações Adversas: Alopecia, rash cutâneo, febre, náuseas, diarreia, mucosite, mielossupressão, pneumonite, fadiga, hepatotoxicidade.

05. Farmacologia Oncológica

Fármaco Mitoxantrona

Classe: Antracenediona.

Mecanismo de Ação: Intercala-se e liga-se ao DNA, bloqueando a síntese do DNA, RNA e a atividade mitótica. Inibe a topoisomerase II, formando um complexo DNA topoisomerase que pode ser clivado.

Indicações: Câncer de mama, LH, LNH, sarcomas de partes moles, leucemia, câncer de pulmão, ovário, bexiga, hepático, câncer gástrico, carcinoma cabeça e pescoço.

Doses Usuais:

60 – 120 mg/m²

Terapia adjuvante câncer de mama e linfonodo positivo – 100 a 120 mg/m² alta dose – 135 mg/m² (agente único) e 120 mg/m² (agente combinado)

Reações Adversas: Alopecia, rubor, toxicidade gástrica (estomatite e mucosite), cardiotoxicidade, mielossupressão, conjuntivite, flebite, ondas de calor, cistite, toxicidade da pele, febre, perda do apetite, transaminases anormal, síndrome de lise tumoral.

05. Farmacologia Oncológica

Derivados de Plantas

Ciclo Inespecífico

nibem a mitose. Atuam preferencialmente na fase M.

Fármaco Vincristina

Classe: Alcaloides de Vinca.

Mecanismo de Ação: Alcaloide extraído da Vinca rosea que se liga à proteína dos microtúbulos celulares, promovendo sua ruptura e causando bloqueio da divisão celular durante a metáfase. Agente específico de fase do ciclo celular (fases S e M).

Indicações: Leucemia aguda, LH, LNH, rabdomiossarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, carcinoma, melanoma, câncer de mama.

Doses Usuais: 0,4 a 1,4 mg/m² - adultos
1,5 a 2 mg/m² - crianças

Reações Adversas: Alopecia, dor no local da administração, náuseas, constipação, distúrbios neuromusculares, fadiga, mielossupressão, leve, neurotoxicidade, ototoxicidade, perda visual.

Fármaco Vinblastina

Classe: Icaloides de Vinca.

Mecanismo de Ação: Inibe a formação dos microtúbulos no fuso mitótico, resultando em uma parada da divisão celular na metáfase. Inibe a síntese do DNA, do RNA e de proteínas.

Indicações: LH, LNH, sarcoma de Kaposi, câncer de mama e testículo, Doença de Letter-Siwe (histiocitose X).

Doses Usuais:

3,7 a 18,5 mg/m² - adultos
2,5 a 12,5 mg/m² - crianças

Reações Adversas: Alopecia, náuseas, hipertensão, toxicidade no local da administração, dor óssea, constipação, neurotoxicidade, mal-estar, mielossupressão.

05. Farmacologia Oncológica

Fármaco Vinorelbina

Classe: Alcaloides de Vinca.

Mecanismo de Ação: Sua ação principal é interferir no rearranjo dos microtúbulos, ocasionando inibição do processo de mitose na metáfase. Inibe a polimerização da tubulina e age preferencialmente sobre os microtúbulos mitóticos. Também interfere no metabolismo dos aminoácidos, no transporte de cálcio, na respiração celular e na síntese dos ácidos nucleicos. Similar à vincristina, porém, com toxicidade neurológica menor.

Indicações: Recidiva de câncer de mama em estágio avançado após falha de regime terapêutico com antraciclinas. Câncer de pulmão, carcinoma ovariano LH e LNH.

Doses Usuais: Agente único – 30 mg/mm² ou em associação com cisplatina 120 mg/m² Câncer ovariano – 25 mg/m² - câncer de mama – 25 a 30 mg/m²

Reações Adversas: Alopecia, angioedema, toxicidade no local da administração, flebite, prurido, exantema, astenia, náuseas, ALT elevado, mielossupressão, fadiga, febre, diarreia, bilirrubina aumentada.

.....

Fármaco Paclitaxel

Classe: Taxanos.

Mecanismo de Ação: Promove a agregação dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina. Estabiliza os microtúbulos, prevenindo a despolimerização, resultando na inibição da dinâmica normal de reorganização da rede de microtúbulos essencial para as funções celulares. O paclitaxel também induz a formação anormal ou feixe de microtúbulos durante o ciclo celular e múltiplos ásteres de microtúbulos durante a mitose.

Indicações: Carcinoma de ovário, câncer de mama, câncer de pulmão e sarcoma de Kaposi.

Doses Usuais:

Câncer de ovário – 175 mg/m² + composto de platina

Câncer de mama adjuvante – 175 mg/m² e no metastático + trastuzumabe

Câncer de pulmão e Kaposi – 75 mg/m²

Reações Adversas: Anemia, mielossupressão, diarreia, constipação, anorexia, náuseas, edema, febre, reações anafiláticas, anormalidade ECG, mialgia, neuropatia periférica, alopecia, cardiotoxicidade.

.....

05. Farmacologia Oncológica

Fármaco Docetaxel

Classe: Taxanos.

Mecanismo de Ação: SPromove a agregação das tubulinas na formação e estabilização dos microtúbulos, inibindo sua despolimerização e tornando-os não-funcionantes, o que ocasiona um bloqueio da divisão celular na metáfase. Docetaxel é um agente radiosensibilizante.

Indicações: Câncer de mama adjuvante e metastático, pulmão, próstata, adenocarcinoma gástrico, câncer cabeça e pescoço.

Doses Usuais: Câncer de mama adjuvante - 75 mg/m² + doxorubicina + ciclofosfamida
Câncer de mama metastático - 75 mg/m² + doxorubicina
Câncer de pulmão - 75 a 100 mg/m²
Câncer ovariano - 100 mg/m²

Reações Adversas: Edema, vasodilatação, alopecia, diarreia, alterações nas unhas, náuseas, estomatite, vômito, febre, mielossupressão, lacrimejamento, reações anafiláticas, neuropatia motora.

05. Farmacologia Oncológica

Inibidores da Topoisomerase

Ciclo Inespecífico

Inibem as enzimas necessárias ao reparo do DNA

Fármaco Etoposídeo

Classe: Inibidor de topoisomerase II.

Mecanismo de Ação: É derivado semissintético da podofilotoxina que induz à ruptura da alça dupla do DNA em virtude de uma interação com a enzima DNA-topoisomerase II ou à formação de radicais livres. Ao contrário da podofilotoxina, o etoposídeo não interfere no conjunto microtubular, mas no ciclo celular na metáfase. Agente específico de fase do ciclo celular (fases S terminal e G-2 inicial).

Indicações: LN, LNH, câncer de pulmão, tumores testiculares, LMA.

Doses Usuais:

50 – 60 mg/m² – adulto

50 mg/m² – crianças

Reações Adversas: Alopecia, diarreia, anorexia, náuseas, febre, mal-estar, mielossupressão.

Fármaco Irinotecano

Classe: Inibidor de topoisomerase I.

Mecanismo de Ação: É um pró-fármaco convertido pelo plasma, pela mucosa intestinal e pelas enzimas hepáticas em um metabólito ativo (SN-38), ocasionando danos irreversíveis ao DNA e RNA, além de apoptose. A topoisomerase I é uma enzima encontrada em alta concentração em algumas células malignas, tais como as de adenocarcinoma de cólon e de LNH. A presença de níveis aumentados de topoisomerase I torna essas células mais sensíveis à ação do irinotecano.

Indicações: Linfomas, câncer de mama, câncer de pele, de ovário, colo do útero, pulmão, carcinoma metastático do cólon ou reto ou progredido após terapia com 5FU.

Doses Usuais:

100 – 125 mg/m²

125 mg/m² + 5FU 500 mg/m² + folinato

20 mg/m²

65 mg/m² + cisplatina 30 mg/m²

Reações Adversas: Alopecia, anorexia, dor abdominal, constipação, diarreia grau alto, náuseas, mielossupressão, bilirrubina elevado, astenia, tontura, tosse, dispneia, febre, dor, distúrbio trombótico, intoxicação por fármacos parassimpatomiméticos.

05. Farmacologia Oncológica

Fármaco Topotecano

Classe: Inibidor de topoisomerase I.

Mecanismo de Ação: Inibe a topoisomerase-I estabilizando o complexo covalente da enzima e da cadeia clivada do ADN, que é um produto intermédio do mecanismo catalítico. A consequência em nível celular da inibição da topoisomerase-I pelo topotecano é a indução de quebras de cadeias simples do ADN Associadas à proteína.

Indicações: Carcinoma metastático de ovário, câncer de Pulmão, carcinoma de colo do pútero em associação com cisplatinas síndromes mielodisplásicas, tumores cerebrais.

Doses Usuais:

Carcinoma de ovário e pulmão – 1,5 mg/m²

Câncer do colo do útero – 0,75 mg/m²
+ cisplatina 50 mg/m²

Reações Adversas: Alopecia, náuseas, dor abdominal, anorexia, mielossupressão, fraqueza, cefaleia, tosse, dispneia, constipação, diarreia, aumentos passageiros de enzimas hepáticas.

Todas as informações referentes aos medicamentos, foram extraídas de bulários eletrônicos. Cabe ressaltar que o universo de medicamentos sofre constante atualização e por isso, algumas informações sobre os fármacos supracitados podem variar de acordo com as atualizações de novas bulas, protocolos e pesquisas clínicas.



AVFARMA

Uma farmácia online especializada em medicamentos especiais e com atendimento personalizado.

A AVFARMA é uma empresa atuante no segmento farmacêutico com mais de 20 anos dedicados à preparação de medicamentos estéreis oncológicos injetáveis, passando a oferecer serviços clínicos farmacêuticos e medicamentos orais e demais especialidades de forma fracionada.

Trabalhamos com os maiores hospitais do Brasil e fazemos parte do tratamento de milhares de pessoas anualmente. Atendemos diversas áreas terapêuticas, tais como: oncologia, hematologia, dermatologia, reumatologia, cardiologia e doenças raras.

Caso precise de algum medicamento, você poderá entrar em contato através do nosso e-mail ou telefone. Entregamos em todo o Brasil!



AVFARMA

Fracionamento de Medicamentos Orais

Fracionamento de medicamentos para administração oral, possibilitando acesso ao medicamento de alto custo sem a necessidade da aquisição de caixa fechada.

.....

Consulta Personalizada – Farmácia Clínica

A AVFARMA disponibiliza seus canais de relacionamento virtual aos pacientes em uso de medicamentos. Durante a consulta é realizado o monitoramento de reações adversas, acompanhamento farmacoterapêutico, tais como a análise de exames clínicos laboratoriais, educação em saúde e intervenção/conciliação medicamentosa para proporcionar esclarecimentos sobre a sua patologia e tratamento.

.....

Manipulação de Injetáveis Estéreis Oncológicos

Manipulação de medicamentos injetáveis estéreis para terapêutica antineoplásica, no sistema de dose unitária, em miligramagem, com estrutura física adequada, com legalidade, atendendo a todas as normas e portarias vigentes, dentro dos padrões das Boas Práticas de Manipulação..

.....

Manipulação de IMUNO BCG

A AVFARMA está devidamente autorizada pela VISA do Rio de Janeiro para a manipulação da vacina IMUNO BCG utilizada na terapêutica oncológica.

.....

Manipulação de IMUNO BCG

Transformação de especialidades ou formas farmacêuticas, de acordo com a legislação vigente, quando da indisponibilidade da matéria prima no mercado ou ausência da especialidade na dose e concentração e/ou forma farmacêutica compatíveis com as condições clínicas do paciente, de forma a adequá-la à prescrição.

.....

AVFARMA

Acompanhamento Farmacoterapêutico

Acompanhar o processo do uso de medicamentos pelo paciente através da identificação de problemas e resultados negativos da farmacoterapia com análise das causas e fazendo intervenções documentadas, visando minimizar os eventos adversos e melhorar a qualidade do uso do medicamento.

Dispensação Orientada

Entregar o medicamento ao paciente com análise prévia da prescrição médica, se necessário realizar intervenção farmacêutica documentada, e orientá-lo sobre o uso do medicamento.

Organização de Medicamentos

Organizar os horários e a posologia dos medicamentos de acordo com o paciente, considerando a análise estruturada e crítica dos medicamentos e a rotina diária do paciente ou cuidador.

Educação em Saúde

Possibilitar a capacitação de pacientes e/ou cuidadores, estimulando a conscientização sobre a doença e comorbidades associadas.

Referências Bibliográficas

1.RANG, H. P., DALE, M. N., FLOWER, J. M., HENDERSON, G. (2011). Farmacologia. (Elsevier, Ed.) (7a Edição., pp. 1–5;99–122;689–697). Rio de Janeiro,Brasil.

2.KATZUNG, B. G. Farmacologia básica e clínica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

3.BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.;PARKER, K. L. Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2004.

4. Hardman, J. G., Limbird, L. E. (1996). Goodman & Gilman As bases farmacológicas da terapêutica. (McGraw-HILL, Ed.) (9a Edição.). Rio de Janeiro, Brasil..

6.TOZER, T. M.; ROWLAND, M. Introdução à farmacocinética e farmacodinâmica: as bases quantitativas da terapia farmacológica. Porto Alegre: Artmed, 2009. 336 p

7.WILLIANSO, M.A. e SNYDER, L.M. Wallach interpretação de exames laboratoriais. Decima edição. 2015.

8.CARVALHEIRO, AH. et al. Farmacocinética: modelos e conceitos – uma revisão de literatura. Revista Saúde e Desenvolvimento, 10(5): 73-84, 2016.

9.Winstanley, P., Walley, T. (2002). Basic principles. Em Elsevier (Ed.), Medical Pharmacology (2nd edition., pp. 3–18). London, Inglaterra..

10.LaMattina, J. C., Golan, D. E. (2009). Farmacocinética. Em G. Koogan (Ed.), Princípios de farmacologia -A base fisiopatológica da farmacoterapia (2a Edição., pp. 28–45). Rio de Janeiro, Brasil.

11.Dawn L. Metrisin. (2000). Over the counter: the pharmacist speaks. Em A. Lange (Ed.), understanding pharmacology a physiologic approach (pp. 297–303). Stamford, EUA.

12.SOUENFERMAGEM. Vias de administração de medicamentos. Um manual completo para o uso seguro na administração de medicamentos. Disponível em:< https://www.souenfermagem.com.br/biblioteca/fundamentos/administracao_de_medicamentos/VIAS_DE_ADMINISTRACAO_DE_MEDICAMENTOS.pdf> Acesso em: 30 jun, 2021.

13.OLIVEIRA, HSB. et al. Aspectos farmacológicos do idoso: uma revisão integrativa de literatura. Rev Med, 97(2):165-76, 2018.

14.SILVA, F.S. MENEZES, P.M.N. e SA, M.S. Coleção Manuais da Farmácia: MENEZES, P.M.N. e SILVA F.S. Farmacocinética e Farmacodinâmica. Ed.Sanar. 2016. p18-33.

15.WORLDHEALTHORGANIZATION. Cancer today. Global cancer observatory. Disponível em m:< <https://gco.iarc.fr/today/home>>. Acesso em: 02 ago, 2021.

16. HANAHAN D and WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144:646-74

w17. CHARBNER. B.A e LONGO.D.L. Manual de Oncologia de Harrison. Segunda edição. Artmed, 2015.