



UnB

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Curso de Farmácia

Trabalho de Conclusão de Curso

EKALY IVONETH PORTO APANGHA

MATRÍCULA: 11/0028252

**INDICADORES CLÍNICOS DE REAÇÕES ADVERSAS HEMATOLÓGICAS E
RENAIS EM ONCOLOGIA**

ORIENTADORA: ALESSANDRA MENEZES CAMPOS

BRASÍLIA

2016

EKALY IVONETH PORTO APANGHA

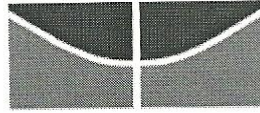
INDICADORES CLÍNICOS DE REAÇÕES ADVERSAS HEMATOLÓGICAS E
RENAS EM ONCOLOGIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
requisito para aprovação em Bacharel no curso de
Farmácia da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof^a Dr^a Alessandra Menezes Campos

BRASÍLIA

2016



UnB

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA


FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Curso de Farmácia

**INDICADORES CLÍNICOS DE REAÇÕES ADVERSAS HEMATOLÓGICAS E
RENAIS EM ONCOLOGIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
requisito para aprovação em Bacharel no curso de
Farmácia da Universidade de Brasília.

Aprovado em: 28 de junho de 2016.

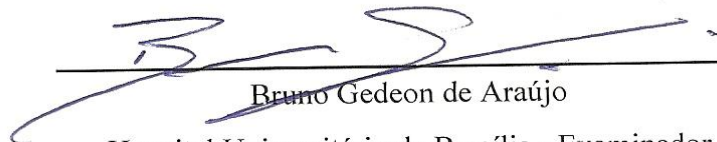


Aluno: Ekaly Ivoneth Porto Apangha



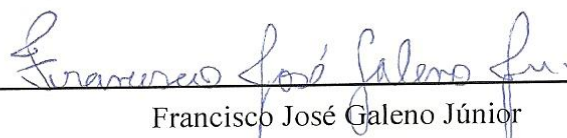
Profa Dra Alessandra Menezes Campos

Universidade de Brasília – Orientadora



Bruno Gedeon de Araújo

Hospital Universitário de Brasília - Examinador



Francisco José Galeno Júnior

Hospital Universitário de Brasília - Examinador

RESUMO

Câncer é um conjunto de doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células anormais invasivas. O tratamento consiste em cirurgias, radioterapia e quimioterapia, sendo esta última capaz de atacar células sadias do paciente, o que pode resultar em várias reações adversas. As complicações hematológicas e renais constituem as reações mais temíveis durante a quimioterapia. Portanto, o objetivo deste trabalho foi estruturar uma lista de indicadores clínicos para detecção dessas reações ocasionadas pelo uso de medicamentos antineoplásicos padronizados no Hospital Universitário de Brasília. O trabalho consiste em uma revisão bibliográfica, na qual as buscas foram feitas em base de dados como PubMed, Micromedex, Science Direct, Dynamed, UpToDate e British National Formulary. As reações adversas hematológicas listadas formam o grupo de mielossupressão e leucemia mielóide, enquanto para as reações adversas renais são constituídas por cistite hemorrágica, doença infecciosa do trato urinário e os mecanismos da nefrotoxicidade. É possível concluir que, mesmo com todos os benefícios da quimioterapia antineoplásica, os pacientes ainda permanecem susceptíveis a reações adversas que, quando não monitoradas adequadamente, podem resultar em morbidades, outras doenças e até mesmo aumentar os índices de mortalidade, elevando também o custo do tratamento.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. METODOLOGIA	3
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	4
3.1 REAÇÕES ADVERSA HEMATOLÓGICAS	5
3.1.1 Mielossupressão	5
3.1.1.1 ANEMIA	8
3.1.1.2 TROMBOCITOPENIA	11
3.1.1.3 NEUTROPENIA	14
3.1.1.3.1 Neutropenia febril	17
3.1.1.3.2 Sepsis neutropênica.....	19
3.1.2 Leucemia mielóide aguda	20
3.2 REAÇÕES ADVERSA RENAL	22
3.2.1 Cistite Hemorrágica	22
3.2.2 Nefrotoxicidade	23
3.2.2.1 LESÃO TUBULAR.....	24
3.2.2.2 LESÃO GLOMERULAR.....	28
3.2.2.3 Síndrome hemolítico urêmica	29
4. CONCLUSÕES	32
5. REFERÊNCIAS	33
6. ANEXOS	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Definições de Anemia a partir dos valores de hemoglobina	8
Tabela 2: Anemia de acordo com o volume corpuscular médio	9
Tabela 3: Índice de produção de glóbulos vermelhos a partir da contagem de reticulócitos	10
Tabela 4: Definição de trombocitopenia	11
Tabela 5: Definição de neutropenia, de acordo com a contagem de neutrófilos.....	15
Tabela 6: Termos utilizados de forma alternada com a neutropenia, e suas definições:.....	16
Tabela 7: Definição de neutropenia febril segundo contagem absoluta de neutrófilos.....	17
Tabela 8: Fatores de riscos observados em exames laboratoriais	20
Tabela 9: Definição para cistite hemorrágica	23
Tabela 10: Parâmetros de avaliação para lesão tubular aguda	26
Tabela 11: Parâmetros utilizados para o diagnóstico da Síndrome hemolítico urêmica	30

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1: Indicadores clínicos e laboratoriais de fármacos antineoplásicos – tabela por medicamento.....	43
ANEXO 2: Reações adversas hematológicas e renais com os respectivos medicamentos causadores.....	70

1. INTRODUÇÃO

Câncer é um conjunto de doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células anormais com elevado poder invasivo. Segundo estimativas do projeto GLOBOCAN 2012 conduzido pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) – Instituição ligada à Organização Mundial de Saúde (OMS) – foram registrados 14,1 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo no ano de 2012, e um total de 8,2 milhões de mortes. (Brasil, 2014)

O tratamento do câncer é realizado por meio de cirurgias, radioterapia, quimioterapia ou transplante da medula óssea, havendo em muitos casos, a necessidade de combinação das modalidades. Os fármacos antineoplásicos, de acordo com a *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), são classificados em: agentes alquilantes, antimetabólitos, plantas alcaloides e outros produtos naturais, antibióticos citotóxicos e outras substâncias relacionadas, e outros agentes antineoplásicos. (Brasil, 2014; WHO, 2015)

Vários fármacos antineoplásicos atuam lesando o ácido desoxirribonucleico (DNA), interferindo na sua síntese, bloqueando a formação do fuso mitótico, entre outros mecanismos de ação. Esses mecanismos atingem indistintamente tanto as células neoplásicas que estão em grande processo de divisão, como também tecidos normais que possuem um ciclo celular acelerado, justificando, assim, as diversas reações adversas causadas por essa classe terapêutica. Cada indivíduo responde ao tratamento conforme o seu estado de saúde e de acordo com o grau de sensibilidade do tumor ao fármaco utilizado, sendo necessário ressaltar que as propriedades farmacocinéticas e toxicidades são também influenciadas por condições nutricionais, metabólicas, infecções e entre outros. (Paul Calabresi e Chabner, 2001)

Conforme definido pela OMS, uma reação adversa é qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional a um medicamento, a qual se manifesta após a administração de doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doença ou para modificação de função fisiológica. (WHO, 2012) Devido a capacidade dos antineoplásicos interagirem com células neoplásicas e células normais, as reações adversas mais observadas são: mielossupressão, neutropenia, trombocitopenia, distúrbios gastrointestinais, anemia, náuseas e vômitos. Nos Estados Unidos, entre 1990 e 2006, o custo para neutropenia chegou a \$2.632 dólares/emergências ambulatoriais e \$49.917 dólares/internações, enquanto para a trombocitopenia, as despesas foram de até \$7.635 dólares/episódio, bem como a anemia variou de \$22.775 dólares/ano a \$93.454 dólares/ano. (Lyman *et al.*, 1998; Liou *et al.*, 2007)

Uma equipe multiprofissional consiste em uma modalidade de trabalho coletivo que se configura na relação recíproca entre as múltiplas intervenções técnicas e a interação dos agentes de diferentes áreas profissionais. Com ela é possível minimizar as reações adversas, ao mesmo tempo em que se obtém uma farmacoterapia adequada para o paciente. (Peduzzi, 2001; Ferracini e Filho, 2011)

O farmacêutico está inserido na equipe multiprofissional e interdisciplinar, sendo a conexão entre a prescrição médica e a administração do medicamento, no qual contribui agregando seus conhecimentos farmacológicos no trabalho assistencial, detecção e identificação de fatores de riscos para o desencadeamento de reações adversas, propondo medidas de intervenção e prevenção, dado que as reações adversas a medicamentos são algumas das causas de internação. (Ferracini e Filho, 2011) Na oncologia seu trabalho vai além da manipulação de antineoplásicos, estando apto para fazer ajustes nas doses, nos intervalos entre os ciclos e também a considerar possíveis interações medicamentosas.

Além do mais o farmacêutico é membro das comissões interdisciplinares, colaborando na formulação de protocolos, estando habilitado a fornecer orientações aos pacientes e também aos demais profissionais. (Matile, 2008)

A avaliação da farmacoterapia aplicada ao tratamento oncológico é importantíssima dentro do contexto da promoção a saúde, uma vez que os resultados obtidos pela farmacovigilância ajudam a definir as estratégias para buscar a melhoria na qualidade de vida dos pacientes e melhorar a adesão ao tratamento. (Ferracini e Filho, 2011) A presença do farmacêutico agrega confiança e desenvolve uma relação que vem beneficiar o paciente, pois em muitas situações, o indivíduo com câncer é acompanhado de dúvidas, incertezas, temores que, muitas vezes, o levam a abandonar a terapia, sem mesmo tê-lo iniciado. (Ribeiro *et al.*, 2009)

O objetivo deste trabalho foi estruturar uma lista revisando indicadores clínicos dos efeitos adversos hematológicos e renais ocasionados pelo uso de fármacos antineoplásicos padronizados no Hospital Universitário de Brasília e relacionar o surgimento dessas reações adversas com o custos no tratamento. O intuito consiste em otimizar a monitorização, identificação e diagnóstico dessas reações, auxiliando assim no manejo clínico-ambulatorial dos pacientes, e conseqüentemente, promovendo uma maior adesão ao tratamento.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um trabalho de revisão bibliográfica, no qual todos os efeitos adversos laboratoriais hematológicos e renais ocasionados pelos antineoplásicos que constam da lista de padronização do Hospital Universitário de Brasília são descritos. As pesquisas foram realizada em bases de dados, tais como: PubMed, Micromedex, Science Direct, Dynamed, UpToDate e British National Formulary. Os termos utilizados para a busca constituem cada efeito adverso associado a palavras como “chemotherapy”, “antineoplastic”, “anticancer” e

“câncer”. Sendo empregado artigos e relatos de casos publicados entre 1998 a 2016, em idiomas inglês ou português.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os fármacos utilizados no tratamento das diversas modalidades de câncer tem efeitos variáveis, a depender da etapa da doença em que o tratamento é iniciado. Contudo, de modo geral, o tratamento quimioterápico promove melhora do paciente, mesmo quando é utilizado com finalidade paliativa. Entretanto, a maioria dos fármacos antineoplásicos ainda executa mecanismos inespecíficos, atingindo também células sadias e desencadeando efeitos adversos que podem colocar a vida do paciente em risco. (Adao *et al.*, 2013)

Efeitos adversos tardios podem acontecer, mesmo após a suspensão do tratamento. Um estudo realizado com crianças, adolescentes e adultos jovens que foram diagnosticados com câncer antes dos 25 anos de idade, e que sobreviveram por pelo menos 5 anos após o fim do tratamento, demonstrou que esses pacientes eram mais susceptível a internações em decorrência dos efeitos adversos tardios do tratamento, que podem ser: novo câncer, efeitos sobre os sistemas respiratório, endócrino, cardiovascular, insuficiência renal, disfunção gastrointestinal, sequelas na musculatura esquelética, disfunção cognitiva, e manifestações psicossociais. (Brewster *et al.*, 2014)

Complicações hematológicas e renais contribuem para morbidade, mortalidade e custos no tratamento do paciente. Um estudo comparando as despesas dos efeitos adversos hematológicos mais frequentes (neutropenia, trombocitopenia e anemia) entre as neoplasias hematológicas e neoplasias sólidas tratadas com quimioterapia ou com moléculas alvo, evidenciou o impacto econômico de diferentes formas. Custos com neutropenia chegavam a \$49.917 dólares/paciente para internações, \$2.632 dólares/pessoas para emergências

ambulatoriais, e gastos indiretos de até \$8.781 dólares representando 33-44% do custo total para o gerenciamento da doença. (Lyman *et al.*, 1998; Liou *et al.*, 2007)

Para trombocitopenia os custos com internações e ocorrências ambulatoriais variou de \$1.395 dólares a \$7.635 dólares/transusão de sangue, e gastos indiretos de \$5.295 dólares. Enquanto para a anemia, a soma de hospitalizações e atendimento nas unidades de emergências atingia o valor de \$93.454 dólares, e custos indiretos de \$4.191 dólares, devido à sua alta incidência em neoplasias hematológicas e neoplasias sólidas. Ao comparar o surgimento de efeito adverso em neoplasias hematológicas e neoplasias sólidas, o custo foi de respectivamente \$27.440 dólares a \$49.917 dólares versus \$10.895 dólares a \$17.277 dólares para neutropenia; 7,1 unidades de hemoglobina/ano de \$712 dólares/unidades de hemoglobina versus 4,7 unidades de hemoglobina/ano de \$474 dólares/unidade de hemoglobina para anemia e o custo para trombocitopenia não foi relatado. (Liou *et al.*, 2007)

O profissional farmacêutico tornou-se corresponsável pela qualidade de vida do paciente por desenvolver diversas atividades na oncologia como: a seleção e padronização de medicamentos; participação na equipe multiprofissional; manipulação de antineoplásicos; farmacovigilância; educação continuada e entre outros. Suas ações assegura o acesso a terapia de qualidade adequada para cada indivíduo, respeitando suas limitações, hábitos, o que resulta em uma maior motivação para cumprir o plano terapêutico. A contribuição também estende-se aos custos, pois a partir de um monitoramento e orientação apropriada os riscos de reações adversas são reduzidos. (Ribeiro *et al.*, 2009)

3.1 REAÇÕES ADVERSA HEMATOLÓGICAS

3.1.1 Mielossupressão

A medula óssea é o principal órgão responsável pelo desenvolvimento dos componentes do sangue (hematopoese), incluindo células progenitoras mielóides e linfóides.

(Kurtin, 2012) A supressão da medula óssea (mielossupressão) é um efeito adverso comum, responsável pelas diversas citopenias, incluindo neutropenia, trombocitopenia e anemia, que em presença simultânea são denominadas de pancitopenia. É comumente originado devido à quimioterapia citotóxica para doenças neoplásicas, sendo dose-dependente e potencialmente fatal. (Carey, 2003; Kurtin, 2012; Das Makheja *et al.*, 2013)

A incidência, gravidade e duração da mielossupressão diferem de acordo com os antineoplásicos em uso, sendo influenciada por variáveis farmacocinéticas de dosagem, frequência, via de administração, absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Fatores como idade também interferem, pois pacientes idosos possuem um aumento no teor de gordura corporal (o que modifica o volume de distribuição dos medicamentos), além de maior senescência hematopoiética em função da idade. Assim como alterações nos órgãos hepáticos e renais, dificultando a metabolização e excreção dos fármacos. (Kurtin, 2012)

Células cancerígenas possuem uma alta taxa de proliferação, logo os agentes citotóxicos as atacam por meio da redução na síntese ou replicação do DNA; interferem no fuso mitótico, inibindo síntese proteica e a diferenciação celular. Porém, esses mecanismos são inespecíficos para as neoplasias, atingindo também células sadias do organismo em constante proliferação. Assim, na medula óssea são capazes de ocasionar hipoplasia, aplasia ou interferir na maturação celular. (Carey, 2003)

A abordagem para diagnóstico da mielossupressão deve considerar o quadro clínico, hemograma completo, exame microscópico do sangue, aspiração da medula óssea e uma biopsia por trefina. Em suspeitas de citopenias, esses testes são capazes de confirma-las ou excluí-las. Os sintomas são vagos e inespecíficos, podendo ser sugestivo de distúrbio hematológico provocado, como para anemia, a manifestação de fadiga, mal-estar, angina ou claudicação. Leucopenia, em si, não é necessariamente sintomática, podendo ser a ulceração

oral uma típica apresentação inicial. E trombocitopenia pode manifestar-se com equimose e petéquias. (Carey, 2003)

A mielossupressão é a reação adversa mais frequentemente observada com o uso do antibiótico citotóxico mitomicina (incidência de 64,4%). Esse antineoplásico é utilizado no tratamento de carcinoma pancreático e câncer gástrico em combinação com outros quimioterápicos, e possui capacidade de ocasionar mielossupressão grave e prolongada após repetidos ciclos, ocorrendo entre 3 e 8 semanas após a administração, com recuperação em 10 semanas após término do tratamento. (Micromedex, 2016f)

Por mecanismos distintos, a mielossupressão também ocorre com o uso do quimioterápico cisplatina, em uma taxa de 25% a 30%. Indicado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tumor metastático do testículo, carcinoma resistente avançado do ovário e carcinoma resistente avançado da bexiga. A administração de doses maiores que 50 mg/m² está associada à leucopenia e trombocitopenia grave, havendo detecção dos menores níveis de plaquetas circulantes e leucócitos entre o 18º a 32º dia após a administração, a recuperação é observada a partir do 39º dia. (Micromedex, 2016e)

Pacientes em tratamento do linfoma não-Hodgkin com o anticorpo monoclonal rituximabe estão propensos a desenvolverem citopenia de grau 3 e 4. Com uma incidência de 75%, as citopenias incluem: linfopenia (40%), neutropenia (6%), leucopenia (4%), trombocitopenia (2%) e anemia (3%). A maioria dos pacientes que tiveram alguma reação receberam infusões de rituximabe 375 mg/m² uma vez por semana, durante um mês, podendo a reação se estender por vários meses após o término do tratamento. (Micromedex, 2016h)

3.1.1.1 ANEMIA

A anemia em pacientes com câncer é causada normalmente por fatores como: tratamento com antineoplásicos, efeitos de neoplasias e produtos neoplásicos. (Reed E Drews *et al.*, 2016) A fisiopatologia da doença pode ser desencadeada por diminuição da produção de células vermelhas do sangue (RBC); aumento da hemólise; e perda dos glóbulos vermelhos. Logo, a anemia é caracterizada por uma diminuição na concentração de hemoglobina (Hb), diminuição de glóbulos vermelhos, ou os níveis subnormais no volume de RBC. (Rodgers *et al.*, 2012)

Quimioterápicos, em virtude de seus efeitos citotóxicos, provocam anemia por comprometer diretamente a hematopoese, incluindo a síntese de eritrócitos na medula óssea e efeitos nefrotóxicos, que diminuem a produção de eritropoietina. Segundo a OMS, os valores normais de hemoglobina (Hb) são de 12 a 16 g/dL em mulheres e 14 a 18 g/dL em homens. (Reed E Drews *et al.*, 2016) Assim, a anemia pode ser definida da seguinte forma:

Tabela 1: Definições de Anemia a partir dos valores de hemoglobina

Grau	Valores de hemoglobina
Grau 1 – suave	Hb de 10 g/dL ou com o limite inferior ao normal
Grau 2 – moderada	Hb 8,0 g a 9,9 g/dL
Grau 3 – grave	Hb 6,5 g a 7,9 g/dL
Grau 4 – fatal	Hb < 6,5 g/dL

g/dL: grama por decilitro.

Diretrizes americanas ressaltam que pacientes com câncer que possuem níveis de Hb igual ou menor que 11 g/dL, devem ser avaliados para a existência de anemia. Para aqueles

pacientes que possuem níveis basais de Hb altos, uma redução de 2 g/dL ou mais, também é motivo de preocupação e avaliação. (Rodgers *et al.*, 2012)

Os sintomas mais comuns de anemia são: síncope, dispneia durante exercício, dor de cabeça, vertigem, dor no peito, fadiga, menstruação anormal em pacientes do sexo feminino, e palidez. Porém, as manifestações clínicas não são sensíveis e nem específicas para cada tipo de anemia. Para a caracterização da anemia é requerido o hemograma, de modo a observar o tamanho, forma e cor dos glóbulos vermelhos, assim como a existência de outras citopenias, inclusive investigação clínica sobre duração e tempo dos sintomas, comorbidades, histórico familiar, exposições à fármacos quimioterápicos ou radioterapias. (Rodgers *et al.*, 2012)

Nos exames laboratoriais, a avaliação da anemia é feita por abordagens morfológicas e cinéticas. Na morfologia, a anemia é caracterizada com base no volume corpuscular médio (VCM), ou o tamanho médio dos glóbulos vermelhos, obtidos a partir do hemograma. (Rodgers *et al.*, 2012)

Tabela 2: Anemia de acordo com o volume corpuscular médio

Tipos	Causas
Microcítica (menor que 80 fL)	Deficiência de ferro, talassemia, anemia de doença crônica ou anemia sideroblástica.
Normocítica (80 a 100 fL)	Hemorragia, hemólise, insuficiência de medula óssea, anemia de doença crônica ou insuficiência renal.

Macrocítica (maior que 100 fL)	Absorção insuficiente ou inadequada de vitamina B12 ou folato.
--------------------------------	--

fL: femtolitro ou $\times 10^{-15}$.

Na avaliação cinética é observado o mecanismo subjacente da anemia distinguindo se está sendo desencadeada devido alterações na produção, destruição ou perda das hemácias, baseado a partir da contagem de reticulócitos (índice de reticulócitos, IR), fornecendo uma indicação da capacidade de produção de glóbulos vermelhos pela medula óssea. O IR normalmente varia entre 1,0 e 2,0. (Rodgers *et al.*, 2012)

Tabela 3: Índice de produção de glóbulos vermelhos a partir da contagem de reticulócitos

Índice de reticulócitos	Capacidade de produção
Baixo IR	Diminuição da produção de glóbulos vermelhos, que para pacientes submetidos à quimioterapia sugere uma disfunção da medula óssea como também pode ser devido à deficiência de ferro, deficiência de vitamina B12/folato.
Alto IR	Produção normal ou aumento de células vermelhas devido à hemólise ou hemorragia.

IR: índice de reticulócitos

A anemia induzida pelos quimioterápicos é semelhante à trombocitopenia e leucopenia, na qual a circulação de plaquetas e leucócitos no sangue chegam ao menor valor durante o tratamento entre os dias 18-23, sendo que a maioria dos pacientes se recuperam no 39º dia. (Micromedex, 2016i)

Alguns fármacos podem induzir a doença devido à combinação de medicamentos antineoplásicos, como a oxaliplatina em associação ao 5-fluorouracil (5-FU) são comumente utilizados no tratamento do câncer colorretal e câncer de cólon, e provoca anemia em 25% a 81% dos pacientes. (Kim *et al.*, 2012) (Micromedex, 2016i)

3.1.1.2 TROMBOCITOPENIA

A trombocitopenia é comum nos pacientes submetidos ao tratamento de câncer, devido à quimioterapia, radioterapias e até mesmo ocasionada pela própria neoplasia. (Kuter, 2015) Em determinadas situações é difícil de ser controlada, o que gera risco à vida do indivíduo. Os agentes citotóxicos podem causar a trombocitopenia por hipoplasia ou aplasia das células megacariocíticas e, até mesmo, por induzir trombocitopenias imunes associadas à microangiopatia trombótica. (Jelic e Radulovic, 2006) Esses medicamentos descompensam a produção de plaquetas, aumentam a taxa de destruição desses corpúsculos por inibir enzimas antiapoptóticas e entre outros mecanismos. (Kuter, 2015)

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (NCI), a trombocitopenia é definida quando a contagem das plaquetas está inferior a 100×10^9 plaquetas/L, podendo ocorrer na presença de outras citopenias, e sendo caracterizada em diferentes graus. (Jelic e Radulovic, 2006)

Tabela 4: Definição de trombocitopenia

Grau	Contagem de plaquetas
Grau 1	75×10^9 plaquetas/L a 100×10^9 plaquetas/L
Grau 2	50×10^9 plaquetas/L a 74×10^9 plaquetas/L
Grau 3	25×10^9 plaquetas/L a 49×10^9 plaquetas/L

Grau 4	Inferior à 25×10^9 plaquetas/L
--------	---

Plaquetas/L: plaquetas por litro.

Quando a trombocitopenia está no grau 1 (75×10^9 a 100×10^9 plaquetas/L) não existem riscos ao paciente, mas a administração de quimioterápicos e radioterápicos deve ser cuidadosa, de modo a não agravar o quadro e induzir hemorragias. O grau 2 (50×10^9 a 74×10^9 plaquetas/L) requer que o paciente seja observado, mas ainda não ocorrem casos de hemorragias espontâneas. Ao atingir o grau 3 (25×10^9 a 49×10^9 plaquetas/L), o paciente poderá apresentar hemorragias associadas a distúrbios vasculares ou coagulopatias, complicando procedimentos cirúrgicos. Por fim, no grau 4 (inferior à 25×10^9 plaquetas/L) existem sangramentos espontâneos com quadros clínicos de síndrome hemorrágica, necessitando de transfusão de plaquetas. Alguns pacientes na contagem de plaquetas entre 10×10^9 a 20×10^9 plaquetas/L desenvolvem a púrpura trombocitopênica. (Jelic e Radulovic, 2006; Kuter, 2015) Normalmente, o tempo de vida plaquetária é de 8 a 10 dias. Sendo assim, após os procedimentos de quimioterapia, a contagem de plaquetas caem a partir do dia 7 e atinge o mínimo entre o dia 14, com um retorno gradual aos níveis basais no dia 28 a 35. (Kuter, 2015)

Algumas questões para determinar a etiologia da trombocitopenia devem ser abordadas na avaliação clínica, como: doença subjacente; existência de trombocitopenia autoimune; infecções recentes que possam desencadear a hipoplasia ou aumento da destruição das plaquetas; inclusão de novos medicamentos à terapia; transfusões de glóbulos vermelhos e plaquetas; coagulopatia pré-existente; microangiopatia trombótica por quimioterapia; antineoplásicos administrados e a data da administração. (Kuter, 2015)

Em 2011, foi publicado um estudo de coorte retrospectivo que relata a frequência e o risco da trombocitopenia em pacientes adultos com câncer que receberam tratamento

quimioterápico em um hospital de ensino acadêmico na região central da Holanda. Foi demonstrado que, em 54% dos casos em que ocorreu a trombocitopenia, a gravidade era de grau 2 a 4. Os regimes terapêuticos que ofereciam maior risco de trombocitopenia incluíram carboplatina, gemcitabina ou paclitaxel, enquanto a maior frequência de trombocitopenia ocorreu naqueles pacientes que receberam oxaliplatina ou gemcitabina. (Ten Berg *et al.*, 2011)

O agente antineoplásico cisplatina, que é indicado para o tratamento de tumores metastáticos ovarianos, tumores metastáticos malignos no testículo e carcinomas de células transicionais na bexiga em monoterapia ou combinada a outros agentes, é capaz de gerar trombocitopenia grave em doses superiores a 50 mg/m². A contagem de plaquetas circulantes chega a valores mínimos entre o 18° a 23° dia, com a maioria recuperando no 39° dia. (Micromedex, 2016c)

Aprovada pelo órgão americano FDA para o tratamento do câncer colorretal metastático, a oxaliplatina tem sido amplamente utilizada em combinação com 5-fluorouracila (5-FU) e ácido folínico em um regime vulgarmente conhecido como FOLFOX, que aumenta a sobrevivência do paciente frente às metástases e diminui os riscos de reincidência. (Jardim *et al.*, 2012) A incidência da trombocitopenia é de 30% em monoterapia após 12 ciclos, e de 44% a 77% quando a oxaliplatina foi coadministrada com irinotecano ou 5-FU e ácido folínico (FOLFOX). Os graus 3 e 4 de trombocitopenia ocorrem em uma frequência de 3% em monoterapia, e na terapia combinada é de 2% a 5%, novamente em infusão com os mesmos antineoplásicos. Se os graus mais graves da trombocitopenia ocorrerem, a próxima dose de oxaliplatina deve ser atrasada ou reduzida, até que a contagem de plaqueta seja igual ou superior a 75×10^9 plaquetas/L. (Micromedex, 2016b)

Aprovado pelo FDA para o uso em casos de carcinoma de células pequenas do pulmão em infusão com outros agentes, e câncer de testículo refratário, o etoposídeo é capaz de ocasionar trombocitopenia devido à mielossupressão e por aumentar a apoptose plaquetária, reduzindo a atividade da Bcl-x (L), uma proteína antiapoptótica. (Kuter, 2015; Micromedex, 2016a) A mielossupressão está relacionada à dose limitante, mas até o momento não foi reportada toxicidade cumulativa. O menor nível na contagem de plaqueta ocorre geralmente entre o 9º a 16º dia após a administração, com uma recuperação completa por volta do 20º dia. Como uma medida preventiva, é sugerido que o regime seja interrompido quando a contagem de plaqueta for inferior a 50×10^9 plaquetas/L. Para o fosfato de etoposídeo, a mielossupressão também está relacionada à dose, porém os menores níveis na contagem de plaqueta ocorrem entre o 10º a 15º dia após o início do tratamento, com uma recuperação por volta do 21º ou posteriormente. A terapia deverá ser interrompida quando a contagem de plaqueta for inferior a 50×10^9 plaquetas/L, devendo retornar somente quando os níveis tiverem reestabelecidos. (Micromedex, 2016a)

3.1.1.3 NEUTROPENIA

Os neutrófilos são células sintetizadas na medula óssea, responsáveis pelo mecanismo de defesa contra a infecção e é o principal componente da imunidade inata. A supressão do sistema hematopoiético gera neutropenia, resultando em diminuição da resposta inflamatória e infecções emergentes, permitindo a invasão bacteriana e sua multiplicação. (Crawford *et al.*, 2004)

Representada como uma grave ameaça para os pacientes em quimioterapia, a neutropenia causa complicações como: morbidade, mortalidade, compromete os resultados do tratamento e acarreta custos excessivos. (Crawford *et al.*, 2004; Saloustros *et al.*, 2011)

As infecções ocorrem em consequência da redução de produção dos neutrófilos e efeitos citotóxicos sobre as células do trato gastrointestinal. (Crawford *et al.*, 2004)

Os pacientes expostos à terapia antineoplásica estão sujeitos a desenvolverem neutropenia e fatores relacionados ao paciente ou ao regime terapêutico aumentam essa susceptibilidade. O tipo do câncer, estágio da doença, idade, sexo, estado nutricional e presença de comorbidades constituem fatores de riscos relacionados ao paciente, enquanto para o regime específico, a incidência varia de acordo com o medicamento, pois alguns podem ser mais mielossupressores que outros. (Crawford *et al.*, 2004)

A neutropenia é caracterizada de acordo com a contagem absoluta de neutrófilos (ANC), sendo na maior parte assintomática. O limite normal de neutrófilos no sangue é de 2×10^9 neutrófilos/L, sendo valores menores considerados como neutropenia. O risco de infecções graves aumenta à medida que ANC chega a níveis menores que 0,5 neutrófilos/L, incluindo aqueles na qual a neutropenia dura mais que 7 dias. A gravidade da neutropenia é descrita da seguinte forma:

Tabela 5: Definição de neutropenia, de acordo com a contagem de neutrófilos

Grau	Contagem absoluta de neutrófilos
Grau 1	$1,5 \times 10^9$ e 2×10^9 neutrófilos/L
Grau 2 – leve	1×10^9 e $1,5 \times 10^9$ neutrófilos/L
Grau 3 – moderada	$0,5 \times 10^9$ e 1×10^9 neutrófilos/L
Grau 4 – grave	Menor que $0,5 \times 10^9$ neutrófilos/L

Neutrófilos/L: neutrófilos por litro.

Alguns termos são utilizados alternadamente com a neutropenia, sendo esses a leucopenia, granulocitopenia e agranulocitose. Cada um possui características próprias, porém quase todos os pacientes leucopênicos e granulocitopênicos são neutropênicos, pois o número de neutrófilos é muito maior do que a quantidade de linfócitos, eosinófilos e basófilos. (Coates, 2016)

Tabela 6: Termos utilizados de forma alternada com a neutropenia, e suas definições:

Termos	Definições
Leucopenia	Baixa contagem de leucócitos totais no plasma
Granulocitopenia	Redução do número absoluto dos granulócitos circulantes (neutrófilos, eosinófilos e basófilos)
Agranulocitose	Ausência de granulócitos, utilizado de forma incorreta para indicar ANC < $0,1 \times 10^9$ neutrófilos/L

ANC: contagem absoluta de neutrófilos; neutrófilos/L: neutrófilos por litro.

O medicamento docetaxel é utilizado no tratamento de vários cânceres em estágio avançado. É classificado como um alcaloide e seu maior fator limitante no tratamento é a neutropenia, que é reversível, não é dose-cumulativa, com aparecimento em doses entre 60 a 100 mg/m². Geralmente a neutropenia se inicia entre 5º e 9º dia após infusão do fármaco, tendo duração média de 7 dias, mas variando de 3 a 16 dias. Pacientes com alterações nos exames de função hepática e níveis de bilirrubina possuem um maior risco de desenvolver neutropenia de grau 4, neutropenia febril e trombocitopenia grave. (Micromedex, 2016d)

Assim como o docetaxel, o fármaco paclitaxel é utilizado no tratamento de neoplasias como câncer de mama, câncer ovariano e câncer de pulmão de células não pequenas. Sua toxicidade é dose-dependente e dose-limitante. A menor contagem de neutrófilos ocorre, em

média, no 11º dia, sendo recomendado um monitoramento por hemograma. Não é indicada a administração do medicamento em paciente com contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1,5 \times 10^9$ neutrófilos/L. (Micromedex, 2016g)

3.1.1.3.1 Neutropenia febril

Definida como uma temperatura oral única superior à 38°C durante 1 hora ou mais, a neutropenia febril ocorre em pacientes em uso de quimioterápicos ou outras medicações. Está associada à infecções e ao estado de deficiência imunológica. O surgimento de febre em indivíduos neutropênicos normalmente indica infecções, que podem trazer risco à vida. (White e Ybarra, 2014)

A fase inicial da infecção pode ser, na maioria das vezes, assintomática devido ao déficit na resposta inflamatória. Entretanto, os locais mais frequentes de infecção são no trato digestivo, pulmões e pele. (Crawford *et al.*, 2004) Os riscos de infecções são maiores quando a contagem absoluta de neutrófilos são menores que $0,5 \times 10^9$ neutrófilos/L, ou em casos que a duração da neutropenia é superior a 7 dias. (White e Ybarra, 2014) Segundo a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 4, a neutropenia febril é definida em grau 3 e grau 4, conforme descrito na tabela:

Tabela 7: Definição de neutropenia febril segundo contagem absoluta de neutrófilos

Grau	Características
Grau 3	ANC < 1×10^9 neutrófilos/L com temperatura única de $38,3^\circ\text{C}$ ou uma temperatura sustentada $\geq 38^\circ\text{C}$
Grau 4	Consequências fatais

ANC: contagem absoluta de neutrófilos; $^\circ\text{C}$: grau Celsius; neutrófilos/L: neutrófilos por litro.

Todos os pacientes em uso de quimioterápicos e que apresentam neutropenia febril, precisam se submeter a uma investigação clínica detalhada e exame físico, laboratoriais, microbiológicos e imagiologia. Avaliando, quando presentes, os sintomas específicos de alguns órgãos e uma completa revisão dos sistemas, história de uso de profilaxia antimicrobiana, história de infecção prévia, e comorbidades. (A Thompson *et al.*, 2013)

Conforme as diretrizes da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), os pacientes podem ser classificados como baixo risco e alto risco. Considera-se pacientes de baixo risco aqueles que a neutropenia seja $ANC < 0,5 \times 10^9$ neutrófilos/L em ≤ 7 dias, na qual não possuem comorbidades ou evidência de disfunção hepática ou renal significativa. Da mesma forma, pacientes de alto risco são aqueles que a neutropenia seja $ANC < 0,5 \times 10^9$ neutrófilos/L em > 7 dias, ou que possuem comorbidades, evidência de disfunção hepática ou renal significativa, independentemente da duração de neutropenia. (Villafuerte-Gutierrez *et al.*, 2014)

A abordagem terapêutica para o tratamento da neutropenia febril está diretamente relacionado a avaliação de riscos. Os pacientes de baixo risco podem ser tratados com antibióticos orais em ambulatorios após um breve período de observação ou após uma curta internação. Enquanto aqueles de alto risco requerem a admissão ao hospital para administração de antibióticos intravenosos, necessitando de uma internação prolongada. (A Thompson *et al.*, 2013)

O uso do docetaxel está contraindicado em indivíduos com $ANC < 1,5 \times 10^9$ neutrófilos/L, sendo necessário o monitoramento frequente da contagem de neutrófilos por hemograma. O aparecimento da neutropenia febril está relacionada à dose, existindo uma frequência de 12% em administrações de 100 mg/m^2 , e é muito incomum em administrações de 60 mg/m^2 . Elevações nos níveis de bilirrubina e fosfatase alcalina está associado a

neutropenia de grau 4, neutropenia febril, e trombocitopenia grave. Enquanto a elevação isolada de transaminases 1,5 vezes acima do valor de referência é frequente na neutropenia febril de grau 4. (Micromedex, 2016d)

3.1.1.3.2 Sepses neutropênica

A sepsis neutropênica é uma complicação comum e previsível em pacientes com câncer que foram submetidos à quimioterapia citotóxica intensiva. Além da terapia antineoplásica, fatores relacionados ao indivíduo, doença e virulência de patógenos aumenta a susceptibilidade à uma infecção invasiva, acarretando em choque séptico e morte. (Ramzi *et al.*, 2007; Clarke *et al.*, 2013; Penack *et al.*, 2014)

Em relação à virulência, certos agentes patogênicos dispõem de maior probabilidade. Entre as bactérias Gram-positivas destacam-se o *Staphylococcus aureus*, estreptococos do grupo *viridans* e *Stomatococcus mucilaginosus*, que estão associados ao aumento da morbidade e mortalidade, enquanto as bactérias Gram-negativas *Pseudomonas aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia*, entre outras são consideradas as mais virulentas. (Ramzi *et al.*, 2007)

Os quadros clínicos que definem a sepsis neutropênica são: apresentação de dois ou mais episódios de febre ($> 38^{\circ}\text{C}$) ou hipotermia ($< 36^{\circ}\text{C}$); taquicardia (> 90 bpm); taquipneia (> 20 bpm), na qual alguns pacientes em uso de esteroides possuem uma resposta inflamatória atenuada, podendo não apresentar esses sintomas. (Clarke *et al.*, 2013) No entanto, essa definição carece de especificidade devido ao amplo espectro de reações dos patógenos, sendo habitualmente descrita a sepsis grave como disfunção ou hipoperfusão anormal dos órgãos induzida pela infecção, que predispõe ao choque séptico e aumento da mortalidade em situações neutropênica. (Jeddi *et al.*, 2010)

Para a avaliação clínica, são indicados exames que concentram-se na pele, orofaringe, acessos intravascular e períneos como possíveis focos de infecção. Exames laboratoriais como hemograma e testes de função renal e hepática devem ser feitos, assim como culturas a partir de amostras de sangue, urina e fezes. Em casos de persistência da febre acima de quatro a seis dias após o episódio, deve ser investigado se a infecção é de origem fúngica. (Clarke *et al.*, 2013)

Tabela 8: Fatores de riscos observados em exames laboratoriais

Hipofosfatemia	< 0,8 mmol/L
Hipoproteinemia	<62 g/L
Níveis séricos de procalcitonina	≥ 1,5 ng/L
Níveis séricos de bicarbonato	< 17 mmol/L
Antitrombina	Redução de até 70%
Fator VIIa	<0,8 ng/mL

g/L: grama por litro; mmol/L: milimol por litro; ng/L: nanograma por litro.

3.1.2 Leucemia mielóide aguda

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é caracterizada por uma proliferação clonal que reduz a capacidade da diferenciação das células precursoras mielóides em elementos celulares maduros, resultando em expansão clonal de blastos leucêmicos no sangue periférico, medula óssea, e em outros tecidos. O aumento da produção de células malignas juntamente com uma redução de células mielóides maduras ocasiona uma variedade de efeitos sistêmicos, incluindo anemia, trombocitopenia, e neutropenia. (O'donnell *et al.*, 2006; Schiffer e Anastasi, 2016a)

A terapia citotóxica de alguns medicamentos constitui um dos fatores para o surgimento da LMA, assim como radioterapia, imunossupressores, ou a combinação desses métodos. Embora a incidência não seja exata, acredita-se que a LMA relacionada à terapia ocorra em uma taxa de 5% a 20% nos pacientes. (O'donnell *et al.*, 2006; Godley e Larson, 2008) Sendo uma doença geralmente fatal, que ocorre em consequência direta de eventos mutacionais associados ao tratamento de uma condição neoplásica primária, o índice de sobrevivência é baixo comparado a pacientes que estão enfrentando LMA pela primeira vez. As complicações que causam aumento das fatalidades são citopenias persistentes, lesão em órgãos, alta frequência de mutações citogenéticas desfavoráveis e entre outros fatores. (Godley e Larson, 2008)

Anteriormente, a OMS classificava a LMA de acordo com o quimioterápico e/ou agente de radiação utilizado. Os agentes alquilantes e a radiação são capazes de gerar anomalias citogenéticas devido às perdas totais ou parciais nos cromossomos 5 e 7, configurando um período de latência entre 5 a 10 anos. Entretanto, os inibidores da topoisomerase II causam rearranjos cromossômicos envolvendo MLL, RUNX1 e PML-RARA, configurando um menor período de latência que ocorre entre 1 a 5 anos. Tal classificação encontra-se em desuso, pois muitos pacientes recebem a combinação das duas terapias, assim como a intensidade do tratamento citotóxico anterior e a dose cumulativa são uma das variáveis. (Godley e Larson, 2008; Kayser *et al.*, 2011) Outro agente quimioterápico também conhecido por causar LMA é o docetaxel, que combinado a outros fármacos citotóxicos como doxorubicina e ciclofosfamida pode levar à manifestação da doença em até 5 anos, com incidência de 0,4% devido à dose cumulativa. (Micromedex, 2016d)

As queixas clínicas para a LMA relacionada à terapia são as mesmas para uma LMA primária, sendo observado fadiga, fraqueza e febre associadas à pancitopenia presente. A

pele pode exibir palidez, petéquias (equimoses) decorridas de trombocitopenia ou das lesões infiltradas sugestivas do desenvolvimento leucêmico. Em alguns casos, o indivíduo também apresenta dor óssea caracterizada por desconforto esternal ou sensibilidade, ocasionalmente com dor nos ossos longos. O diagnóstico ocorre a partir da biópsia da medula óssea usando análise molecular morfológica, citoquímica, imunofenotípica e citogenética. A presença de blastos acima de 20% na medula óssea ou sangue periférico constitui um indicador positivo para LMA, assim como presença de hastes de Auer e mieloperoxidase. (Schiffer e Anastasi, 2016b)

3.2 REAÇÕES ADVERSA RENAL

3.2.1 Cistite Hemorrágica

Definida como uma condição inflamatória difusa da bexiga urinária, a cistite hemorrágica ocorre devido a uma etiologia infecciosa ou não infecciosa, ocasionando um sangramento a partir da mucosa da bexiga. (Manikandan *et al.*, 2010) Fármacos quimioterápicos, tais como a ciclofosfamida e ifosfamida, radioterapia e produtos químicos como pesticidas são agentes causadores (A Thompson *et al.*, 2013)

A cistite hemorrágica causada pela ciclofosfamida e ifosfamida é proporcional à dose utilizada no tratamento, por causa da formação de um metabólito ativo, a acroleína. Esse metabólito reage com as células do urotélio, liberando mediadores inflamatórios, o que provoca o edema na mucosa da bexiga, dilatação vascular e aumento da fragilidade capilar, resultando em hemorragia. O surgimento da hematúria tende a ocorrer dentro de 48 horas após o tratamento, e pode ser minimizado com o tratamento com mesna, uma substância quelante de acroleína. (Manikandan *et al.*, 2010; Perazella, 2012)

Os sintomas são: aumento da frequência e urgência em urinar, disúria e noctúria, sendo observado também hematúria microscópicas, que pode progredir à hematúria

macroscópicas. A classificação mais utilizada para a cistite hemorrágica é feita de acordo com a gravidade. (Manikandan *et al.*, 2010)

Tabela 9: Definição para cistite hemorrágica

Grau 0	Ausência dos sintomas de irritabilidade da bexiga ou hemorragia.
Grau 1	Hematúria microscópica.
Grau 2	Hematúria macroscópica.
Grau 3	Hematúria macroscópica com pequenos coágulos.
Grau 4	Hematúria macroscópica maciça causando obstrução urinária.

São necessárias avaliações clínicas para que possam ser descartadas outras doenças que possam estar causando os sintomas. Exames laboratoriais auxiliam no diagnóstico, como: hemoglobina, hemograma, ureia, creatinina sérica e perfil de coagulação e urocultura, citoscopia e, se possível, exame de imagem para descartar sangramento no trato urinário superior. (A Thompson *et al.*, 2013)

3.2.2 Nefrotoxicidade

A nefrotoxicidade é um efeito adverso ligado a um pequeno número de fármacos antineoplásicos. Esses agentes possuem uma janela terapêutica estreita, na qual a dose necessária para gerar a redução do tumor induz efeitos tóxicos renais, limitando os benefícios da terapia. (Perazella e Moeckel, 2010; Lameire *et al.*, 2011) Os danos ao órgão sucede por meio de disfunções glomerulares, lesões tubular, hipertensão e perturbações na função endócrina renal. Os riscos da nefrotoxicidade aumentam drasticamente na presença de doença renal limítrofe ou pré-existent. (Lameire *et al.*, 2011)

Alguns fatores associados ao tratamento e indivíduo são capazes de potencializar a insuficiência renal em pacientes com câncer, como: redução de volume extracelular devido a vômitos, diarreia, obstrução do trato urinário, distúrbios de fluidos e eletrólitos; presença de comorbidades; idade; sexo; alterações metabólicas; genética e entre outros. (Perazella e Moeckel, 2010) Os agentes quimioterápicos mais conhecidos pela nefrotoxicidade são cisplatina e derivados da platina, ifosfamida, mitomicina C, gencitabina e fármacos antiangiogênese. (Lameire *et al.*, 2011)

Em consequência aos efeitos nefrotóxicos, ocorrem complicações infecciosas, hospitalização prolongada, aumento de custo e das taxas de mortalidade. Assim como impactos na medula óssea, depleção do volume, e outras disfunções de órgãos-alvo agravadas pela elevação dos níveis séricos de fármacos secundários à redução da taxa de filtração glomerular. Em longo prazo, os pacientes que fizeram uso da quimioterapia podem exibir um quadro clínico de doença renal crônica, configurando em muitos casos, o estágio final da doença e necessitando de diálise por um longo período ou transplante renal, o que consequentemente aumenta a morbidade e mortalidade desses indivíduos. (Perazella e Moeckel, 2010)

3.2.2.1 LESÃO TUBULAR

A necrose tubular aguda (NTA) é bastante conhecida por desencadear insuficiência renal nos pacientes. Pode ser definida como uma forma de lesão renal aguda decorrente de um componente tóxico ou isquêmico ao epitélio tubular, compartilhando na maioria dos casos os mecanismos fisiopatológicos. É caracterizada por uma perfusão renal adequada com intuito de manter a integridade tubular sem sustentar a filtração glomerular. (Kanbay *et al.*, 2010; Pietro A. A. Canetta *et al.*, 2016)

Cerca de 35% dos casos de NTA provém de mecanismos de nefrotoxicidade, pois o rim é um órgão–alvo particularmente vulnerável à toxinas (exógenos e endógenos) devido ao recebimento de 25% do débito cardíaco, como também é responsável pela excreção de toxinas por filtração glomerular e secreção tubular. (José Abrão Cardeal Da Costa *et al.*, 2003; Edgar V Lerma *et al.*, 2015) Entretanto, se identificada precocemente, as lesões podem ser reversíveis, previsíveis e passíveis de correção. (José Abrão Cardeal Da Costa *et al.*, 2003)

A fisiopatologia é dividida em três sequenciais: iniciação, manutenção e recuperação. Na fase de iniciação, ocorre redução aguda da taxa de filtração glomerular e elevação dos níveis de creatinina sérica e ureia sanguínea. Na fase de manutenção, a taxa de filtração glomerular continua reduzida e os níveis de creatinina sérica e ureia se mantêm elevados por um período de, aproximadamente, 12 semanas. Por fim, a fase de recuperação é marcada pela restauração da função tubular com presença de oligúria e decréscimo gradual dos níveis de creatinina sérica e ureia. Tais mecanismos estão presentes nas lesões isquêmica ou nefrotóxica, estando os túbulos proximais e alça de Henle mais susceptíveis. (Edgar V Lerma *et al.*, 2015)

A lesão pode ser assintomática, sendo que a alteração perceptível pelo paciente é o volume urinário anormal, podendo, em casos graves, ocorrer confusão, letargia, alteração no estado mental, fadiga, anorexia, náusea e vômito, ganho de peso e edema. O diagnóstico ocorre por meio de uma avaliação da história clínica, exames físicos e laboratoriais, especificamente ecografia renal e exame de urina. (Edgar V Lerma *et al.*, 2015; Pietro A. A. Canetta *et al.*, 2016) Níveis de creatinina sérica, ureia e volume urinário não fornecem informações capazes de diferenciar NTA com insuficiência pré–renal, necessitando o uso de marcadores bioquímicos urinários como: concentração urinária de sódio, excreção fracional

de sódio e excreção fracional do nitrogênio derivado da ureia. (Kanbay *et al.*, 2010; Souza e Goldoni, 2010)

Tabela 10: Parâmetros de avaliação para lesão tubular aguda

Anúria	Volume urinário menor que 50 mL/dia
Oligúria	Volume urinário menor que 500 mL/dia
Poliúria	Volume urinário maior que 6.000 mL/dia
Osmolaridade urinária	Menor que 350 mOsm
Osmolaridade urinária/plasmática	Menor que 1,1
Creatinina urinária/plasmática	Menor que 20
Sódio urinário	Maior que 40 mEq/L
Excreção fracional de sódio	Maior que 3%
Excreção fracional de ureia	Maior que 35%

mEq/L: miliequivalentes por litro; mL/dia: mililitro por dia

Os agentes citotóxicos derivados da platina-cisplatina, carboplatina e oxaliplatina estão associados à nefrotoxicidade devido à excreção renal ser a principal via de eliminação. Entre eles, destaca-se a cisplatina, que forma um complexo com íons de cloro, aumentando a concentração intracelular no túbulo proximal e alça de Henle. A apoptose e necrose das células tubulares ocorre em decorrência da ativação de caspases, cinases dependentes de ciclinas, MAPK, sinalização do p53, inflamação e produção de ROS, incluindo danos à vasculatura e diminuição da taxa de filtração glomerular em consequência da lesão isquêmica provocada pelo fármaco. (Sahni *et al.*, 2009; Perazella, 2012)

A toxicidade está relacionada à dose cumulativa, na qual os pacientes sofrem alterações nos índices laboratoriais em doses única de 50 mg/m². (Micromedex, 2016c) Em indivíduos que possuem insuficiência renal pré-existente, recomenda-se redução da dose prescrita. A carboplatina e oxaliplatina são menos nefrotóxicas, e constituem alternativa para os pacientes com alguma disfunção renal. A lesão tubular a esses compostos surge após administração de doses elevadas ou com exposição anterior de cisplatina. (Sahni *et al.*, 2009)

Os agentes alquilantes ifosfamida e ciclofosfamida são comumente conhecidos por reações adversas no sistema geniturinário. Suas estruturas são semelhantes, no entanto a ifosfamida é capaz de formar cloracetaldéido em maior quantidade, um metabólito tóxico para as células do túbulo proximal renal. A nefrotoxicidade pode ser acentuada pelo dano mitocondrial e depleção da glutathione. Os fatores de risco constituem exposição prévia à cisplatina, dose cumulativa de 0,90 g/m² e insuficiência renal subjacente, tornando-se necessário o ajuste de dose para os pacientes nefropatas. O medicamento mesna é ineficaz para prevenir a lesão tubular, sendo sua eficácia comprovada apenas para a cistite hemorrágica provocada pela ciclofosfamida. (Sahni *et al.*, 2009; Perazella, 2012)

Por mecanismos desconhecidos, a idaurubicina é capaz de induzir uma leve nefrotoxicidade nos pacientes. Um estudo realizado com 66 crianças em uso de quimioterápicos antraciclina como: idaurubicina, doxorubicina e daunorubicina, avaliaram a função renal por monitoramento dos níveis de creatinina sérica, índices de atividade da N-acetil-β-D-glucosaminidase urinária e a microalbuminúria em 160 amostras. Os indicadores demonstraram alterações condizentes à lesões tubulares agudas similares aos fármacos cisplatina, carboplatina e ifosfamida. (Bardi *et al.*, 2007)

3.2.2.2 LESÃO GLOMERULAR

Os medicamentos antineoplásico com toxicidade renal afetam diferentes seguimentos do néfron, como: glomérulo, túbulo contorcido proximal e distal. Ao contrário das lesões tubulares, os danos glomerulares não estão totalmente estabelecidos, sendo na maioria das vezes subestimados devido à ocultação ocasionada pela disfunção tubular. (Ikarashi *et al.*, 2004; Mehmet Ali Erkurt *et al.*, 2008)

O glomérulo é composto por células endoteliais fenestradas, células epiteliais viscerais (podócitos), células mesangiais e membrana basal glomerular (MBG). As células endoteliais e os podócitos possuem grandes quantidades de sialoglicoproteínas, que por sua vez, contribui para o revestimento de superfície aniônica. Os danos nessas células geram perda na seletividade da MBG, ocasionando um aumento da permeabilidade. (Mehmet Ali Erkurt *et al.*, 2008)

Proteinúria e hematúria são sinais de lesões glomerulares. A existência de proteínas na urina ocorre em decorrência de alterações nos podócitos. A albumina urinária é bastante utilizada como indicador de disfunção da permeabilidade glomerular na ausência de lesões tubulares, quando não é possível utiliza-se a β 2-microglobulina para distinguir a proteinúria glomerular com a tubular. E a hematúria está relacionada à fragilidade da MBG devido à inflamações causadas por esses agentes citotóxicos. (Ikarashi *et al.*, 2004; Turner, 2015)

Um fármaco capaz de ocasionar os danos descritos é o Pazopanib, utilizado em carcinoma de células renais e sarcoma de partes moles avançado. Exibe uma incidência de hematúria em 4% dos pacientes, enquanto a proteinúria naqueles com carcinoma de células renais é de 9% e para sarcoma das partes moles é de 1%, sendo reportado em alguns casos a progressão para a síndrome nefrótica. Por meio de mecanismos diferentes, a lesão

glomerular ocorre no uso de antineoplásicos como: mitomicina C, gencitabina, bevacizumabe e entre outros. (Mehmet Ali Erkurt *et al.*, 2008; Micromedex, 2016j)

3.2.2.3 Síndrome hemolítico urêmica

A síndrome hemolítica urêmica (SHU) é caracterizada pela presença simultânea da anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão glomerular, na qual observa-se um espessamento subendotelial, necrose fibrinóide e obliteração vascular com a formação *in situ* de trombos vermelhos constituídos por plaquetas e eritrócitos, e pobres em fibrina em muitos órgãos, principalmente nos rins. (Pessegueiro e Pires, 2005; Canpolat, 2015)

A síndrome ocorre como resultado da microangiopatia trombótica, essa, por sua vez, é responsável por um grupo de doenças que divergem na etiologia e patogênese. (Canpolat, 2015) Anteriormente, a síndrome hemolítica urêmica e púrpura trombocitopênica trombótica eram considerados como uma única doença devido à semelhança de suas características. No entanto, a última difere por apresentar sintomas neurológicos com formação intermitente de microtrombos. (Pessegueiro e Pires, 2005)

Atualmente, a SHU é classificada de acordo com a etiopatologia, sendo usado os termos típico, atípico ou secundária quando causada por quimioterápicos, neoplasias, infecções, transplantes e entre outros. A SHU típica ocorre após infecção gastrointestinal por enterobacteriáceas, sendo a *Escherichia coli* serotipo O157:H7 a mais conhecida. A forma atípica tem sido relacionada a distúrbios no sistema do complemento por muitos autores. (Pessegueiro e Pires, 2005; Canpolat, 2015)

O quadro clínico inclui anorexia, ganho de peso, fraqueza, fadiga, icterícia secundária à hemólise, dispneia, edema, palidez, hipertensão e em alguns casos, problemas neurológicos. Contudo, esses sintomas são considerados vagos para o diagnóstico da

síndrome, sendo necessária a avaliação clínica por exames laboratoriais de modo a analisar os parâmetros descritos abaixo. (Susan Moore *et al.*, 2008)

Tabela 11: Parâmetros utilizados para o diagnóstico da Síndrome hemolítico urêmica

Bilirrubina direta	Aumento nos níveis
Teste de Coombs	Negativo
Hematócrito	Diminuição de até 25% dos níveis (em 40% dos casos)
Hemoglobina	Diminuição de até 6,5 mg/dL (em 40% dos casos)
Lactato desidrogenase	Aumento nos níveis
Esfregaço sanguíneo	Presença de esquizócitos e fragmentos de células vermelhas
Plaquetas	Níveis inferiores a 50×10^9 plaquetas/L
Biopsia renal	Microangiopatia trombótica
Reticulócitos	Aumento nos níveis
Creatinina sérica	Níveis acima do limite normal ou superior a 2,5
Haptoglobina	Aumento nos níveis
Ureia sérica	Aumento nos níveis
Exame de urina	Hematúria e proteinúria

Plaquetas/L: plaquetas por litro; mg/dL: miligrama por decilitro.

Com incidência de causar SHU em menos de 10% dos pacientes, o antibiótico citotóxico mitomicina causa dano endotelial direto aos rins devido à capacidade de

agregação plaquetária formada pelo desenvolvimento de complexos imunológicos, e formação de microtrombos na vasculatura renal. (Shah *et al.*, 2013; Garcia e Atallah, 2016) O surgimento está relacionado à dose, sendo observado em indivíduos que fizeram uso do antineoplásico em quantidades acima de 40mg/m². O início dos sintomas ocorre entre 4 a 9 semanas após a conclusão da quimioterapia e, em alguns casos, pode ocorrer após 15 meses. (Shah *et al.*, 2013)

Outro quimioterápico capaz de causar SHU é o antimetabólico gencitabina, que é utilizado em diversos tumores sólidos (incluindo ovário, mama, bexiga, pâncreas, pulmão (células pequenas) e cabeça e pescoço). Possui uma incidência de 0,25% e a patogênese continua incerta, mas acredita-se em lesão endotelial mediada por imunocomplexos e elevações nos níveis do fator de von Willebrand. (Lewin *et al.*, 2005)

O anticorpo monoclonal inibidor do VEGF, Bevacizumabe, é bastante utilizado no tratamento de tumores sólidos, tais como câncer colorretal. Devido ao mecanismo de ação nos receptores VEGF existentes em células epiteliais viscerais renais, localizados no endotélio glomerular, mesângio, e capilares peritubulares, resulta em reações adversas como hipertensão, proteinúria e lesões microvascular glomerular, o que desencadeia a SHU. Contudo, a hipertensão é vista como um indicador clínico positivo para o tratamento, pois o surgimento está associado à eficácia da terapia. (Sahni *et al.*, 2009; Perazella, 2012)

4. CONCLUSÕES

As formas de tratamento para o câncer são inovadoras e aumentam as chances de sobrevivência do paciente, podendo resultar na cura. Mas mesmo com todos os benefícios, esses grandes agentes citotóxicos são capazes de lesar células saudáveis, levando ao desenvolvimento de reações adversas graves.

As complicações hematológicas e renais observadas contribuem para a morbidade e a alta mortalidade desses pacientes durante o tratamento. Em muitos casos, o indivíduo submetido à terapia pode desenvolver outros cânceres anos depois. Logo, o monitoramento de reações adversas por meio de indicadores clínicos e laboratoriais preestabelecidos são de extrema importância durante o tratamento e alta hospitalar.

No início da terapia, o profissional de saúde deve estar ciente dos fatores de riscos relacionados ao paciente e ao fármaco, realizando intervenções, caso essas e entre outras reações adversas ocorram. Tais ações, além de proporcionar boa adesão ao tratamento e garantir eficácia, poderá reduzir os custos, o tempo de internações dos pacientes e a morbimortalidade do tratamento antineoplásico.

5. REFERÊNCIAS

A THOMPSON et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of chemical- and radiation-induced cystitis. **Journal of Clinical Urology**, v. 7, p. 25-35, 2013. ISSN 2051-4158. Disponível em: < <http://uro.sagepub.com/content/7/1/25.full.pdf> >. Acesso em: 23 de Fevereiro de 2016.

ADAO, R. et al. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention strategies. **Rev Port Cardiol**, v. 32, n. 5, p. 395-409, May 2013. ISSN 2174-2030 (Electronic) 0870-2551 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23623503> >.

BARDI, E. et al. Anthracycline antibiotics induce acute renal tubular toxicity in children with cancer. **Pathol Oncol Res**, v. 13, n. 3, p. 249-53, 2007. ISSN 1219-4956 (Print) 1219-4956(Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922055> >.

BRASIL. **Estimativa | 2014 Incidência de câncer no Brasil**. SILVA, M. D. S. I. N. D. C. J. A. G. D. 2014.

BREWSTER, D. H. et al. Subsequent hospitalisation experience of 5-year survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer in Scotland: a population based, retrospective cohort study. **Br J Cancer**, v. 110, n. 5, p. 1342-50, Mar 4 2014. ISSN 1532-1827 (Electronic) 0007-0920 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24366296> >.

CANPOLAT, N. Hemolytic uremic syndrome. **Turk Pediatri Ars**, v. 50, n. 2, p. 73-82, Jun 2015. ISSN 1306-0015 (Print). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26265890> >.

CAREY, P. J. Drug-induced myelosuppression : diagnosis and management. **Drug Saf**, v. 26, n. 10, p. 691-706, 2003. ISSN 0114-5916 (Print) 0114-5916 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12862504> >.

CLARKE, R. T. et al. Neutropenic sepsis: management and complications. **Clin Med (Lond)**, v. 13, n. 2, p. 185-7, Apr 2013. ISSN 1470-2118 (Print) 1470-2118 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23681870> >.

COATES, T. D. **Drug-induced neutropenia and agranulocytosis**. UPTODATE 2016.

CRAWFORD, J.; DALE, D. C.; LYMAN, G. H. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. **Cancer**, v. 100, n. 2, p. 228-37, Jan 15 2004. ISSN 0008-543X (Print) 0008-543X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14716755> >.

DAS MAKHEJA, K. et al. The common causes leading to pancytopenia in patients presenting to tertiary care hospital. **Pak J Med Sci**, v. 29, n. 5, p. 1108-11, Sep 2013. ISSN 1682-024X (Print) 1681-715X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24353701> >.

EDGAR V LERMA et al. Acute Tubular Necrosis. 2015. Disponível em: < <http://emedicine.medscape.com/article/238064-overview> >.

FERRACINI, F. T.; FILHO, W. M. B. Material de apoio para farmácia clínica. In: FERRACINI, F. T. e FILHO, W. M. B. (Ed.). **Farmácia clínica – Segurança na prática hospitalar**. 1. São Paulo: Atheneu, v.1, 2011. p.444. ISBN 9788538802600.

GARCIA, G.; ATALLAH, J. P. Antineoplastic agents and thrombotic microangiopathy. **J Oncol Pharm Pract**, Feb 6 2016. ISSN 1477-092X (Electronic) 1078-1552 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26854265> >.

GODLEY, L. A.; LARSON, R. A. Therapy-related myeloid leukemia. **Semin Oncol**, v. 35, n. 4, p. 418-29, Aug 2008. ISSN 0093-7754 (Print) 0093-7754 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692692> >.

IKARASHI, Y. et al. Glomerular dysfunction, independent of tubular dysfunction, induced by antineoplastic chemotherapy in children. **Pediatr Int**, v. 46, n. 5, p. 570-5, Oct 2004. ISSN 1328-8067 (Print) 1328-8067 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491386> >.

JARDIM, D. L. et al. Oxaliplatin-related thrombocytopenia. **Annals of Oncology Advance**, v. 23, n. 8, p. 1937 - 1942, 2012. ISSN 1569-8041. Disponível em: < <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2012/04/24/annonc.mds074.full> >. Acesso em: 14/03/2016.

JEDDI, R. et al. Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. **Hematology**, v. 15, n. 1, p. 28-32, Feb 2010. ISSN 1607-8454 (Electronic) 1024-5332 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20132659> >.

JELIC, S.; RADULOVIC, S. Chemotherapy-Associated Thrombocytopenia. **American Journal of Cancer**, v. 5, n. 6, p. 371 - 382, 2006-11 2006. ISSN 1175-6357. Acesso em: 10-03-2016.

JOSÉ ABRÃO CARDEAL DA COSTA; OSVALDO MEREGE VIEIRA-NETO; NETO., M. M. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 36, p. 307-324, 2003.

KANBAY, M.; KASAPOGLU, B.; PERAZELLA, M. A. Acute tubular necrosis and pre-renal acute kidney injury: utility of urine microscopy in their evaluation- a systematic review. **Int Urol Nephrol**, v. 42, n. 2, p. 425-33, Jun 2010. ISSN 1573-2584 (Electronic)

0301-1623 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19921458> >.

KAYSER, S. et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. **Blood**, v. 117, n. 7, p. 2137-45, Feb 17 2011. ISSN 1528-0020 (Electronic) 0006-4971 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21127174> >.

KIM, H. S. et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (modified FOLFOX-6) as first-line chemotherapy for advanced gastric cancer patients with poor performance status. **Oncol Lett**, v. 3, n. 2, p. 425-428, Feb 2012. ISSN 1792-1074 (Print) 1792-1074 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740925> >.

KURTIN, S. Myeloid toxicity of cancer treatment. **J Adv Pract Oncol**, v. 3, n. 4, p. 209-24, Jul 2012. ISSN 2150-0878 (Print) 2150-0878 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031949> >.

KUTER, D. J. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. **Oncology (Williston Park)**, v. 29, n. 4, p. 282-94, Apr 2015. ISSN 0890-9091 (Print) 0890-9091(Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25952492> >.

LAMEIRE, N.; KRUSE, V.; ROTTEY, S. Nephrotoxicity of anticancer drugs--an underestimated problem? **Acta Clin Belg**, v. 66, n. 5, p. 337-45, Sep-Oct 2011. ISSN 1784-3286 (Print) 1784-3286 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22145268> >.

LEWIN, S. N. et al. Three cases of hemolytic uremic syndrome in ovarian cancer patients treated with combination gemcitabine and pegylated liposomal doxorubicin. **Gynecol Oncol**, v. 97, n. 1, p. 228-33, Apr 2005. ISSN 0090-8258 (Print) 0090-8258 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790464> >.

LIU, S. Y. et al. Economic burden of haematological adverse effects in cancer patients: a systematic review. **Clin Drug Investig**, v. 27, n. 6, p. 381-96, 2007. ISSN 1173-2563 (Print) 1173-2563 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17506589> >.

LYMAN, G. H. et al. The economics of febrile neutropenia: implications for the use of colony-stimulating factors. **Eur J Cancer**, v. 34, n. 12, p. 1857-64, Nov 1998. ISSN 0959-8049 (Print) 0959-8049 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023306> >.

MANIKANDAN, R.; KUMAR, S.; DORAIRAJAN, L. N. Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. **Indian J Urol**, v. 26, n. 2, p. 159-66, Apr 2010. ISSN 1998-3824 (Electronic) 0970-1591 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20877590> >.

MATILE, Elisa. Papel do Farmacêutico na Oncologia: da manipulação à assistência farmacêutica. **Rev. Bras. Oncologia Clínica**, Belo Horizonte - Mg, v. 14, n. 5, p.29-31, ago. 2008. Disponível em: <<http://sboc.org.br/revista-sboc/pdfs/14/artigo5.pdf>>. Acesso em: 04 jul. 2016.

MEHMET ALI ERKURT; ISMET AYDOGDU, I. K.; OZHAN, E. K. A. O. Anticancer Drug Induced Glomerular Dysfunction. **World Journal of Medical Sciences**, v. 3, n. 1, p. 5 - 9, 2008. ISSN 1817-3055. Disponível em: < [http://www.idosi.org/wjms/3\(1\)08/2.pdf](http://www.idosi.org/wjms/3(1)08/2.pdf) >.

MICROMEDEX. **Adverse effects etoposide** Micromedex solution. 2016a. Acesso em : 22 de abril de 2016.

MICROMEDEX. **Adverse effects oxaliplatin** Micromedex solution. 2016b. Acesso em : 22 de abril de 2016.

MICROMEDEX. **Cisplatin** Micromedex solution. 2016c. Acesso em : 22 de abril de 2016.

MICROMEDEX. **Docetaxel** Micromedex solution. 2016d. Acesso em : 22 de abril de 2016.

MICROMEDEX. **Medication Safety Adverse Effects - CISPLATIN** Micromedex solution. 2016e. Acesso em : 22 de abril de 2016.

MICROMEDEX. **Medication Safety Adverse Effects - MITOMYCIN**: 2016 Micromedex solution. 2016f. Acesso em : 22 de abril de 2016.

MICROMEDEX. **Medication Safety Adverse Effects - PACLITAXEL**. Micromedex solution. 2016 2016g. Acesso em : 22 de abril de 2016.

MICROMEDEX. **Medication Safety Adverse Effects - Rituximabe**. Micromedex solution. 2016h. Acesso em : 22 de abril de 2016.

MICROMEDEX. **Oxaliplatin** Micromedex solution. 2016i. Acesso em : 22 de abril de 2016.

MICROMEDEX. **Pazopanib Hydrochloride**. Micromedex solution. 2016j. Acesso em : 22 de abril de 2016.

O'DONNELL, M. R. et al. Acute myeloid leukemia clinical practice guidelines in oncology. **J Natl Compr Canc Netw**, v. 4, n. 1, p. 16-36, Jan 2006. ISSN 1540-1405 (Print) 1540-1405 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16403402> >.

PAUL CALABRESI; CHABNER, B. A. Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: GOODMAN, L. S. e GILMAN, A. (Ed.). **GOODMAN & GILMAN - As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. Rio de Janeiro: Mc Graw - Hill, 2001. p.1038-1039. ISBN 85-85804-28-2.

PEDUZZI, Marina. Equipe multiprofissional de saúde: conceito e tipologia. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 35, n. 1, p.103-109, fev. 2001. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102001000100016>.

PENACK, O. et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). **Ann Hematol**, v. 93, n. 7, p. 1083-95, Jul 2014. ISSN 1432-0584 (Electronic) 0939-5555 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24777705> >.

PERAZELLA, M. A. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.7, n. 10, p. 1713-21, Oct 2012. ISSN 1555-905X (Electronic) 1555-9041 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879440> >.

PERAZELLA, M. A.; MOECKEL, G. W. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. **Semin Nephrol**, v. 30, n. 6, p. 570-81, Nov 2010. ISSN 1558-4488 (Electronic) 0270-9295 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146122> >.

PESSEGUEIRO, P.; PIRES, C. Síndrome hemolítico urémico / Púrpura trombocitopénica trombótica. **REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA**, v. 12, n. 02, p. 102-116, 2005.

PIETRO A. A. CANETTA; EDDY LANG; ALAN EHRlich. **Acute tubular necrosis**. Dynamed 2016.

RAMZI, J. et al. Predictive factors of septic shock and mortality in neutropenic patients. **Hematology**, v. 12, n. 6, p. 543-8, Dec 2007. ISSN 1607-8454 (Electronic) 1024-5332 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17852435> >.

REED E DREWS, M.; STANLEY L SCHRIER, M.; JENNIFER S TIRNAUER, M. **Hematologic complications of malignancy: Anemia and bleeding** 2016.

RIBEIRO. M. A. S.; TUMA I. L.; NERY E. D. R.; MARCOS J. F. "FARMACÊUTICO EM ONCOLOGIA: INTERFACES ADMINISTRATIVAS E CLÍNICAS." **Pharmacia Brasileira**: 1-24, April, 2009

RODGERS, G. M., 3RD et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. **J Natl Compr Canc Netw**, v. 10, n. 5, p. 628-53, May 2012. ISSN 1540-1413 (Electronic) 1540-1405 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22570293> >.

SAHNI, V.; CHOUDHURY, D.; AHMED, Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. **Nat Rev Nephrol**, v. 5, n. 8, p. 450-62, Aug 2009. ISSN 1759-507X (Electronic) 1759-5061 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564889> >.

SALOUSTROS, E.; TRYFONIDIS, K.; GEORGOULIAS, V. Prophylactic and therapeutic strategies in chemotherapy-induced neutropenia. **Expert Opin Pharmacother**, v. 12, n. 6, p. 851-63, Apr 2011. ISSN 1744-7666 (Electronic) 1465-6566 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21254862> >.

SCHIFFER, C. A.; ANASTASI, J. **Classification of acute myeloid leukemia.** UPTODATE 2016a.

SCHIFFER, C. A.; ANASTASI, J. **Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute myeloid leukemia.** UPTODATE 2016b.

SHAH, G.; YAMIN, H.; SMITH, H. Mitomycin-C-Induced TTP/HUS Treated Successfully with Rituximab: Case Report and Review of the Literature. **Case Rep Hematol**, v. 2013, p. 130978, 2013. ISSN 2090-6560 (Print) 2090-6579 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23762670> >.

SOUZA, L. M. D.; GOLDONI, F. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA. In: SUL, U.-U. F. D. M. G. D. (Ed.). **Rotinas Clínicas em Urgência e Emergência no HRMS**. 1, v.1, 2010. cap. 32, p.480. ISBN 978-85-7613-296-7.

SUSAN MOORE et al. Hemolytic Uremic Syndrome. **Oncology Nursing Forum ONF**, v. 35, n. 4, p. 593-596, 2008. Disponível em: < <https://onf.ons.org/file/4365/download> >.

TEN BERG, M. J. et al. Thrombocytopenia in adult cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: results from a retrospective hospital-based cohort study. **Drug Saf**, v. 34, n. 12, p. 1151-60, Dec 1 2011. ISSN 0114-5916 (Print) 0114-5916 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22077503> >.

TURNER, N. Mechanisms of glomerular injury: overview. In: NEIL TURNER; NORBERT LAMEIRE, et al (Ed.). **Oxford Textbook of Clinical Nephrology**: Oxford University Press, 2015. cap. 45, ISBN 9780199592548.

VILLAFUERTE-GUTIERREZ, P. et al. Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies: a critical review and update. **Adv Hematol**, v. 2014, p. 986938, 2014. ISSN 1687-9104 (Print). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25525436> >.

WHITE, L.; YBARRA, M. Neutropenic Fever. **Hematology/Oncology Emergencies**, v. 32, n. 3, p. 549-561, August, 2014. ISSN 0733-8627. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733862714000261> >.

WHO, World Health Organization - Collaborating Centre for Drug Statistics. **ATC/DDD Index 2015**. 2015. Disponível em: < http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01 >.

WHO, World Health Organization. **The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products.** 2012. Disponível em: <
<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/4.html> >.

6. ANEXOS

ANEXO 1: Indicadores clínicos e laboratoriais de fármacos antineoplásicos – tabela por medicamento

Classificação ATC	Nome do medicamento	RAM comuns		RAM graves	
		Clínicas	Laboratoriais	Clínicas	Laboratoriais
L01AA01	Ciclofosfamida	—	—	—	• Cistite hemorrágica (surge em ~48h; 7-15%)
L01AX04	Dacarbazina	• Náuseas e vômitos (90%)	—	—	—
L01AA06	Ifosfamida	• Alopecia (89,6%) • Flebites (2,8%) • Náuseas e vômitos (46,8%) • Perda de apetite (1,1%) • Doença infecciosa (9,9%)	• Anemia (37,9%) • Leucopenia (42,5-43,5%) • Hematúria (sem mesna: 44,1%; com mesna: 21,3%) • Hematúria macroscópica (sem mesna: 11,1%; com mesna: 5,2%)	• Cardiotoxicidade (0,5%) • Hipotensão (0,3%) • Neurotoxicidade (15,4%) • Doença do nervo periférico (0,4%)	• Trombocitopenia (4,8-12,2%) • Hepatotxicidade (1,8%)
L01DA ou L01DA01	Actinomicina	—	—	—	—
L01DC01	Bleomicina	—	—	—	• Reação idiossincrática da droga (1%)
L01DB02	Daunorrubicina	—	—	—	—
L01DB01	Doxorrubicina	• Alopecia (92%) • Náusea (>10%) e vômitos (34-37%)	—	• Cardiomiopatia (1-20%) • Sepses (2%) • choque séptico (2%)	• Leucopenia (graus 3-4: 3,7%), • Trombocitopenia (graus 3-4: 0,1%)
L01DB06	Idarrubicina	• Alopecia (25-30%)	—	—	• Anemia (até 100%) • Hepatotxicidade (<5%) • Nefrotoxicidade (1%)

L01DC03	Mitomicina	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia (4%) • Dermatites (9%) • Perda de apetite (14%) • Náuseas e vômitos (14%) • Febre (14%) 	—	<ul style="list-style-type: none"> • Doença inflamatória na membrana da mucosa (20-40%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (tratamento prolongado e baixas doses: 19%; tratamento curto com altas doses: 24%) • Mielossupressão (64,4%) • Aumento dos níveis de creatinina sérica (2%) • Síndrome hemolítica urêmica (<10%)
L01DB07	Mitoxantrona	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia (0,4-11%) • Diarreia (4-16%) • Náuseas e vômitos (10-35%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (9-19%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência cardíaca congestiva (2,6%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (5-9%) • Granulocitopenia (6%) • Disfunção hepática (0,6%)
L01BC01	Citarabina	—	—	—	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidade ocular (80%)
L01BB05	Fosfato de fludarabina	<ul style="list-style-type: none"> • Dor precordial (até 6%) • Edema (8-19%), edema periférico (até 7%) • Diaforese (até 14%) • Alterações na pele (até 6%) • Herpes simplex (7-8%) • Rash (4-15%) • Dor abdominal (8-10%) • Diarreia (5-15%) • Perda de apetite (até 34%) • Náusea (1-5%) • Estomatite (até 9%) • Redução do peso (1-6%) • Dor nas costas (4-9%) • Mialgia (4-16%) • Astenia (9-65%) • Dor de cabeça (3-9%) • Parestesia (4-12%) 	—	<ul style="list-style-type: none"> • Perturbações visuais (3-15%) • Disúria (3-4%) • Doença infecciosa do trato urinário (2-15%) • Bronquite (0-9%) • Pneumonia (3-22%) • Infecção respiratória superior (2-16%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição da hemoglobina (14-60%) • Neutropenia (37-59%) • Trombocitopenia (17-55%) • Síndrome de lise tumoral (0,33-1%)

- Tosse (6-44%)
- Dispneia (1-22%)
- Faringite (até 9%)
- Rinite (3-11%)
- Sinusite (até 5%)
- Fadiga (10-38%)
- Febre (11-69%)
- Doenças infecciosas (12-44%)
- Influenza (5-8%)
- Dor (5-22%)
- Tremor (11-19%)

L01BC02	Fluorouracila	—	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração da glicemia em jejum (11,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia periférica (<0,1%) 	—
L01BC05	Gencitabina	<ul style="list-style-type: none"> • Edema periférico (20%) • Alopecia (15-90%) • Rash (10-30%) • Reação no local da injeção (4%) • Constipação (câncer de ovário: 42%) • Diarreia (14-25%) • Náuseas (50-93%) • Náusea e vômitos (69-96%) • Estomatite (11-20%) • Vômitos (29-78%) • Doença infecciosa (16-28%) • Parestesia (10-38%) • Neuropatia motora periférica (15-35%) • Neuropatia sensorial (23-64%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (todos os graus: 68-89%) • Neutropenia (todos os graus: 63-90%) • Trombocitopenia (todos os graus: 24-85%) • Aumento dos níveis de fosfatase alcalina (16-55%) • Aumento dos níveis de ALT/SGPT (6-68%) • Aumento dos níveis de AST/SGOT (3-67%) • Linfocitopenia (câncer do pulmão de células não pequenas: 75%) • Hiperglicemia (30%) • Hipomagnesemia (30%) • Hematúria (15-35%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sepses (até 1%) • Broncoespasmo (até 2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (Grau 3: 6-22%. Grau 4: até 6%) • Sangramento (9-17%) • Neutropenia febril (1,1-7%) • Neutropenia (Grau 3: 19-42%. Grau 4: 6-35%) • Trombocitopenia (Grau 3: 4-39%. Grau 4: até 25%) • Síndrome hemolítica urêmica (0,25%) • Microangiopatia trombótica (0,015-0,4%)

		<ul style="list-style-type: none"> • Dispneia (1-23%) • Fadiga (40%) • Febre (6-41%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinúria (12-45%) • Aumento dos níveis de creatinina sérica (2-38%) 			
L01XX05	Hidroxiuréia (hidrocarbamida)	<ul style="list-style-type: none"> • Febre (<0,1%) 	—	—	—	—
L01BA03	Raltitrexato	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia (2-10%) • Rash (35%) 	—	—	—	—
L01BA01	Metotrexato	—	—	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrose hepática (0,1%) • Fibrose hepática (7%) 	—	—
L01BA01	Metotrexato sódico	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia (0,5-3%) • Diarreia (1-3%) • Náusea e vômitos (>10%) • Tonturas (1-3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (1-3%) • Trombocitopenia (3-10%) • Aumento dos teste de função hepática (15%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrose hepática (0,1%) • Fibrose hepática (7%) • Estomatite (2-10%) • Cirrose hepática (0,1%) • Fibrose hepática (7%) • Asma (até 7,6%) • Pneumonia intersticial (0,1-1,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pancitopenia (1-3%) 	—
L02AE03	Acetato de gosserelelina	<ul style="list-style-type: none"> • Edema periférico (21%) • Edema (1-7%) • Hipertensão (1-6%) • Acne (42%) • Seborreia (26%) • Aumento da transpiração (1-45%) • Hirsutismo (7%) • Reação no local da injeção (1-6%) • Rash (1-8%) • Diarreia (Monoterapia: 1-5%. Terapia combinada com radiação: 36%) • Perda de apetite (1-5%) • Náusea (5-11%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglicemia (1-5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência cardíaca congestiva (5%) • Infarto do miocárdio (1-5%) • Doença vascular periférica (1-5%) • Taquicardia (>1%) • Reação de hipersensibilidade (>1%) • Doença infecciosa (13%) • Diabetes mellitus (10,9-22,2%) • Alargamento do tumor (23%) • Acidente vascular cerebral (1-5%) • Insuficiência renal (1-5%) 	—	—

- Vômito (1-5%)
- Atrofia da mama (33%)
- Ginecomastia (1-5%)
- Aumento da mama (18%)
- Astenia (11%)
- Cefaleias (homens:1-5%; mulheres: 32-75%)
- Tontura (5-6%)
- Insônia (5-11%)
- Letargia (8%)
- Enxaqueca (1-7%)
- Depressão (homens: 1-5%; mulheres: 54%)
- Nervosismo (5%)
- Alterações do humor (60%)
- Dispareunia (14%)
- Disfunção erétil (18%)
- Rubor (46-96%)
- Redução da libido (47,7-61%)
- Disfunção sexual (21%)
- Vaginite (5-75%)
- Hemorragia vaginal (>1%)
- Dor na mama (7%)
- Faringite (5%)
- Dor (8-17%)
- Fadiga (5%)
- Mal estar (5%)

- Cistite (16%)
- Sintomas no trato urinário inferior (13%)
- Doença infecciosa do trato urinário (1-5%)
- Obstrução do trato urinário (1-5%)
- Hemorragia uterina (6%)
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (5%)
- Infecção respiratória superior (7%)

L02BG03

Anastrozol

- Angina (2,3%)
- Hipertensão (2-13%)
- Edema periférico (5-10%)
- Vasodilatação (25-36%)

- Anemia (2-5%)
- Aumento dos níveis de ALT/SGPT (2-5%)

- Dor no peito (5-7%)
- Doença isquêmica cardíaca (4%)
- Infarto do miocárdio (1,2%)

- Desordem tromboembólica (2-4%), das quais trombose venosa profunda (2%)

- Rash (6-11%)
- Acne (infantil: 7%)
- Sudorese (2-5%)
- Dor abdominal (7-9%)
- Constipação (7-9%)
- Diarreia (8-9%)
- Distúrbios no trato gastrointestinal (29-34%)
- Perda de apetite (5-7%)
- Náusea (11-19%)
- Vômitos (8-9%)
- Linfedema (10%)
- Aumento de peso (2-9%)
- Artralgia (2-15%)
- Artrite (17%)
- Dor lombar (10-12%)
- Dor óssea (6-11%)
- Osteoporose (11%)
- Fratura dos ossos (10-15%)
- Mialgia (2-6%)
- Fratura patológica (2-5%)
- Astenia (16-19%)
- Dor de cabeça (9-13%.
Pediátrica: 7%)
- Insônia (2-10%)
- Tontura (6-8%)
- Parestesia (5-7%)
- Depressão (5-13%)
- Ansiedade (2-6%)
- Alteração do humor (19%)
- Rubor menopáusico (12-36%)
- Aumento dos níveis de AST/SGOT (2-5%)
- Aumento dos níveis de gama-gutamiltransferase (2-5%)
- Aumento dos níveis de fosfatase alcalina (2-5%)
- Hipercolesterolemia (9%)
- Tromboflebite (2-5%)
- Reação de hipersensibilidade (0,01%)
- Doença infecciosa (2-9%)
- Câncer de mama (5%)
- Fratura do osso (10-15%)
- Isquemia cerebral (2%)
- Sangramento vaginal anormal (1-5%)
- Tumor maligno no endométrio do corpo uterino (0,2%)
- Doença infecciosa do trato urinário (2-8%)
- Bronquite (2-5%)
- Doença neoplásica (5-13,7%)
- Alargamento do tumor (3%)
- Alteração dos testes de função hepática (0,01%)
- Aumento dos níveis de colesterol sérico (2-9%)

		<ul style="list-style-type: none"> • Sangramento vaginal anormal (1-5%) • Leucorréia (2-3%) • Dor pélvica (5%) • Dor na mama (2-8%) • Secura vaginal (2%) • Dispneia (8-10%) • Aumento da frequência de tosse (8%-11%) • Faringite (6-14%) • Sinusite (2-6%) • Dor (11-17%) • Sintomas de gripe (2-7%) 			
L02BA01	Tamoxifeno	<ul style="list-style-type: none"> • Flushing menopáusico (41-80%) • Períodos irregulares (9-25%) • Corrimento vaginal (13-30%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (5%) • Trombocitopenia (0,7-2%) • Aumento dos níveis de AST/SGOT (5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome do túnel carpal (0,6%) • Catarata (7-8,7%), havendo necessidade cirúrgica em 1,5-3% dos casos 	<ul style="list-style-type: none"> • Desordem tromboembólica (1,7%), das quais a trombose venosa profunda (0,8%)
L01XX02	Asparaginase	<ul style="list-style-type: none"> • Diarreia (até 3%) • Febre (3-10%) • Reação no local de injeção (até 3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevação dos níveis de transaminase e desidrogenase láctica (4-13%) • Hiperamonemia (<1%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dor abdominal (até 2%) • Náusea (até 20%) • Pancreatite (4%) • Vômito (até 17%) • Doença inflamatória na membrana da mucosa (até 7%) • Anafilaxia (<1%) • Reação de hipersensibilidade (3-37%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia (todos os tipos, até 1%; graus 3 ou 4: <1%) • Trombose (todos os graus: 2-7%; graus 3 ou 4: <1%) • Hiperbilirrubinemia (<10%) • Aumento de enzimas hepáticas (graus 3 ou 4: até 5%) • Hiperglicemia (2-17%) • Má absorção de glicose (5%)
L01XA02	Carboplatina	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia (2-50%) • Dor abdominal (17%) • Diarreia (6%) • Náusea (75-80%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (21-90%) • Leucopenia (26-71%) • Neutropenia (16-67%) • Trombocitopenia (35-62%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Reação de hipersensibilidade (2%) • Neurotoxicidade (5%) • Neuropatia periferia (4%) 	—

- Vômitos (65-81%)
- Constipação (6%)
- Alteração do paladar (1%)
- Astenia (11%)
- Dor (23%)
- Reação à infusão (2%)
- Níveis anormais de bilirrubina (5%)
- Aumento dos níveis de fosfatase alcalina (24-37%)
- Aumento dos níveis de AST/SGOT (15%-19%)
- Hipocalcemia (29-31%)
- Hipocalemia (20-28%)
- Hipomagnesemia (29-43%)
- Hiponatremia (29-47%)
- Níveis anormais de ureia sanguínea (14-22%)
- Aumento dos níveis de creatinina sérica (6-10%)
- Perturbações visuais (1%)
- Ototoxicidade (1-19%)

L01XC06

Cetuximabe

- Acne (14-22%)
- Erupção acneiforme (todos os graus: 70-88%)
- Alopecia (câncer de cabeça e pescoço: 12%)
- Desordem capilar (até 50%)
- Pele seca (14-57%)
- Fissura na pele (câncer colorretal: 19%)
- Síndrome mão-pé induzida por quimioterapia (câncer colorretal: 19%)
- Reação no local da injeção (câncer de cabeça e pescoço: 18%)
- Alterações nas unhas (câncer colorretal: 31%)
- Hipocalcemia (câncer de cabeça e pescoço: 12%)
- Hipocalemia (câncer de cabeça e pescoço: 12%)
- Hipomagnesemia (todos os graus: 11-55%)
- Neutropenia (câncer colorretal: 49%)
- Parada cardiorrespiratória (câncer de cabeça e pescoço: 2-3%)
- Morte súbita cardíaca (câncer de cabeça e pescoço: 2-3%)
- Erupção acneiformes (graus 3 ou 4: 1-17%)
- Dermatite devido à radiação (câncer de cabeça e pescoço, grau 3 ou 4: 23%)
- Reação de hipersensibilidade (todos os tipos: 15-21%; graus 3 ou 4: 2-5%)
- Sepses (1-4%)
- Desenvolvimento de anticorpo (5%)
- Leucopenia (câncer colorretal, graus 3 e 4, 17%), neutropenia (câncer colorretal, grau 3 e 4, 31%)
- Hipomagnesemia (grau 3 e 4, 5% a 17%)

- Paroníquia (câncer colorretal: 20%)
- Prurido (14-47%)
- Rash (28-95%)
- Constipação (câncer colorretal: 53%)
- Diarreia (câncer colorretal: 42-72%; câncer de cabeça e pescoço: 19-26%)
- Perda de apetite (25-30%)
- Náusea (49-64%)
- Estomatites (câncer colorretal: 31-32%)
- Vômito (29-40%)
- Doença infecciosa (13-44%)
- Redução do peso (câncer colorretal: 15%; câncer de cabeça e pescoço: 84%)
- Astenia (todo os graus: 56-73%)
- Confusão (câncer colorretal: 18%)
- Dor de cabeça (19-38%)
- Insônia (câncer colorretal: 27%)
- Neuropatia sensorial (câncer colorretal: 45%)
- Conjuntivite (10-18%)
- Ansiedade (câncer colorretal: 14%)
- Depressão (câncer colorretal: 14%)
- Astenia (graus 3 e 4: 4-16%)
- Insuficiência renal (câncer colorretal: 1%)
- Doença pulmonar intersticial (<0,5%)
- Reação à infusão (graus 3 e 4: 2-5%)

- Tosse (câncer colorretal: 30%)
- Dispneia (câncer colorretal: 49%)
- Faringites (câncer de cabeça e pescoço: 26%)
- Desidratação (câncer colorretal: 13%; câncer de cabeça e pescoço: 25%)
- Fadiga (câncer colorretal: 91%)
- Dor (câncer colorretal: 59%)
- Febre (22-29%)
- Reação à infusão (10-21%)

L01XA01	Cisplatina	—	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (11%) • Leucopenia (27%) • Trombocitopenia (16%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia (61%) • Neurotoxicidade (47%) • Ototoxicidade (até 31%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mielosupressão (25-30%) • Nefrotoxicidade (28-36%)
L01XE02	Gefitinibe	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia (4,7%) • Alterações nas unhas (5%) • Alterações na pele (47%) • Redução do apetite (17%) • Diarreia (29%) • Náusea (18%) • Vômito (14%) • Estomatite (7%) • Xerostomia (2%) • Astenia (17%) • Desordem ocular (6,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento dos níveis de ALT/SGPT (11,4-38%) • Aumento dos níveis de AST/SGOT (7,9-40%) • Aumento dos níveis de bilirrubina sérica (2,7%) • Proteinúria (35%) • Aumento dos níveis de creatinina sérica (1,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Perfuração gastrointestinal (0,1%) • Pancreatite (0,1%) • Ceratite (0,1%) • Doença intersticial pulmonar (1,3-5,4%) • Pneumonia (0,8% fatalidades) • Embolia pulmonar (0,5% fatalidades) • Insuficiência respiratória (0,9% fatalidades) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoxicidade (0,04% fatalidades)
L01XX19	Irinotecano	<ul style="list-style-type: none"> • Edema (10%) • Flushing "vasodilatação" (11%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (todos os graus: 60-97,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarreia (graus 3 e 4: 4,9-31%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (graus 3 e 4: 2,1-8,4%)

- Hipotensão (3,4-5,8%)
- Vasodilatação (9-9,3%)
- Síndrome da mão pé induzida por quimioterapia (10,3%)
- Alopecia (43,1-60%)
- Eritroderma (até 0,9%)
- Rash (13-19,1%)
- Sudorese (16%)
- Dor abdominal (todos os graus: 17,2-67,7%; graus 3 e 4: 2,1-14%)
- Constipação (todos os graus, 30-43,9%; graus 3 e 4: 0,4-10%)
- Diarreia (todos os graus, início precoce: 43-51%; de início tardio: 72,4-88%)
- Flatulência (12%)
- Indigestão (10%)
- Perda de apetite (todos os graus: 34,2-55%; graus 3 e 4: 2,1-7,2%)
- Náusea (todos os graus: 66,9-86%; graus 3 e 4: 2,1-17%)
- Vômitos (todos os graus: 44,8-67%; graus 3 e 4: 3,5-14%)
- Estomatite (12%)
- Redução do peso (30%)
- Desidratação (15%)
- Leucopenia (todos os graus: 63-96,9%)
- Neutropenia (todos os graus: 54-96,9%)
- Trombocitopenia (todos os graus: 32,6-96%)
- Aumento dos níveis de bilirrubina (19,1-87,6%)
- Aumento dos níveis de fosfatase alcalina (13%)
- Aumento dos níveis de AST/SGOT (10%)
- Doença inflamatória na membrana mucosa (todos os graus: 29,6-40%; graus 3 e 4: 2-4,1%)
- Pneumonia (3,6-6,2%)
- Neutropenia febril (adultos: 2-7,1%; pediatria: 8,8%)
- Hemorragia (1-5%)
- Doença infecciosa neutropênica (1-2,2%)
- Leucopenia (graus 3 e 4: 17,4-37,8%)
- Neutropenia (graus 3 ou 4, adultos: 26-53,8%; pediatria: 31,8%)
- Trombocitopenia (graus 3 e 4: <4%)
- Desordem tromboembólica (5,4-11,7%)

- Dor nas costas (14%)
- Astenia (todos os graus: 57,9-76%; graus 3 e 4: 9-19,5%)
- Confusão (2,7-7,1%)
- Tontura (15-23,1%)
- Dor de cabeça (17%)
- Insônia (17%)
- Reação adversa parassimpatomiméticos (28,3%)
- Sonolência (9,4-12%)
- Tosse (17-26,7%)
- Dispneia (9,7-27,6%)
- Rinite (16%)
- Febre (42,2-45%)
- Doenças infecciosas (13,9-35,9%)
- Dor (todos os graus: 22,9-64,1%; graus 3 e 4: 2-19%)
- Tremor (14%)

L01XX23	Mitotano	—	—	—	—
L01XA03	Oxaliplatina	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia (monoterapia: 3%; terapia combinada com outros fármacos: até 67%) • Síndrome mão-pé induzida por quimioterapia (monoterapia: 1%; terapia combinada com outros fármacos: até 13%) • Reação no local de injeção (monoterapia: 9%; terapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia todos os graus (em monoterapia: 64%; terapia combinada com outros fármacos: 25-81%) • Granulocitopenia (graus 3 e 4: 39% a 45%) • Leucopenia todos os graus (monoterapia: 13%; terapia combinada com outros fármacos: até 85%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Edema (monoterapia: 5%; terapia combinada com outros fármacos: até 15%) • Taquicardia (2-5%) • Diarreia graus 3 e 4 (monoterapia: 4%; terapia combinada com outros fármacos: 11-25%) • Reação de hipersensibilidade (todos os 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia graus 3 ou 4 (monoterapia: 1%; terapia combinada com outros fármacos: 1-3%) • Neutropenia febril (terapia combinada com outros fármacos: até 12%) • Leucopenia de graus 3 ou 4 (terapia combinada com outros fármacos: 13-24%)

- combinada com outros fármacos: 4-11%)
- Dor abdominal (monoterapia: 31%; terapia combinada com outros fármacos: até 39%)
- Constipação (terapia combinada com outros fármacos: até 32%)
- Diarreia (monoterapia: 46%; terapia combinada com outros fármacos: até 76%)
- Perda de apetite (monoterapia: 20%; terapia combinada com outros fármacos: até 35%)
- Náusea (monoterapia: 64%; terapia combinada com outros fármacos: 64-83%)
- Estomatite (monoterapia: 14%; terapia combinada com outros fármacos: até 42%)
- Vômitos (monoterapia: 37%; terapia combinada com outros fármacos: 40-64%)
- Dor lombar (monoterapia: 11%; terapia combinada com outros fármacos: 19%)
- Parestesia (62-77%)
- Neutropenia todos os graus (monoterapia: 7%; terapia combinada com outros fármacos: 71-81%)
- Trombocitopenia todos os graus (monoterapia: 30%; terapia de combinação: 44-77%)
- Níveis anormais de fosfatase alcalina (terapia combinada com outros fármacos: 14-16%)
- Níveis anormais de bilirrubina (monoterapia: 13%; terapia combinada com outros fármacos: até 20%)
- Níveis anormais de ALT/SGPT (monoterapia: 36%; terapia combinada com outros fármacos: 5-31%)
- Níveis anormais de AST/SGOT (monoterapia: 54%; terapia combinada com outros fármacos: 11-47%)
- graus em terapia combinada com outros fármacos, 6-12%) das quais os graus 3 e 4 (monoterapia: 1-3%)
- Disestesia faringolaringeal (1-38%)
- Neuropatia aguda ou persistente (neuropatia geral: 69-92%; neuropatia aguda: 56%; neuropatia persistente: 21-60%)
- Síndrome de encefalopatia posterior reversível (<0,1%)
- Dispneia (monoterapia: 13%; em terapia combinada com outros fármacos: até 20%)
- Fibrose pulmonar (<1%)
- Neutropenia graus 3 ou 4 (terapia combinada com outros fármacos: 36-53%)
- Trombocitopenia graus 3 ou 4 (monoterapia: 3%; terapia combinada com outros fármacos: 2-5%)
- Aumento dos testes de função hepática (terapia combinada com outros fármacos: 57%)
- Nefrotoxicidade (5-10%)

- Tosse (monoterapia: 11%; terapia combinada com outros fármacos: até 35%)
- Alteração na visão (5-6%)
- Fadiga (monoterapia: 61%; terapia combinada com outros fármacos: até 70%)
- Febre (monoterapia: 25%; terapia combinada com outros fármacos: 29%)

L01XE11

Pazopanibe

- Dor no peito (carcinoma de células renais: 5%; sarcoma de partes moles: 10%)
- Hipertensão (carcinoma de células renais: 40%; sarcoma dos tecidos moles: 42%)
- Edema periférico (todos os graus: 14%, grau 3: 2%)
- Acromia na pele (carcinoma de células renais: 3%; sarcoma de partes moles: 11%)
- Alopecia (carcinoma de células renais: 8%; sarcoma de partes moles: 12%)
- Alterações na unha (5%)
- Desordem na pele (todos os graus: 11%; grau 3: 2%)
- Pele seca (6%)
- Edema no rosto (1%)
- Mudança na coloração do cabelo (carcinoma de células

- Leucopenia todos os tipos (carcinoma de células renais: 37%; sarcoma de partes moles: 44%)
- Neutropenia todos os tipos (carcinoma de células renais: 34%; sarcoma de partes moles: 33%)
- Trombocitopenia todos os tipos (carcinoma de células renais: 32%; sarcoma de partes moles: 36%)
- Aumento dos níveis de fosfatase alcalina (32%)
- Linfocitopenia todos os tipos (carcinoma de células renais: 31%; sarcoma dos tecidos moles: 43%)
- Diminuição dos níveis de albumina (todos os graus: 34%; grau 3: 1%)

- Bradirritmia (2-19%)
- Insuficiência cardíaca congestiva (sarcoma de tecido mole: 1%)
- Hipertensão arterial de grau 3 ou 4 (carcinoma de células renais: 4%; sarcoma dos tecidos moles: 7%)
- Disfunção cardíaca do ventrículo esquerdo (carcinoma de células renais: 0,6%; sarcoma dos tecidos moles: 8%)
- Infarto do miocárdio (carcinoma de células renais: 2%; sarcoma de tecido mole: 2%)
- Prolongamento do intervalo QT (carcinoma de células renais: 2%; sarcoma dos tecidos moles: 0,2%)
- Torsades de pointes (<1%)

- Hemorragia (carcinoma de células renais: 13%; sarcoma de partes moles: 22%)
- Leucopenia de graus 3 ou 4 (sarcoma de tecido mole: 1%)
- Neutropenia de graus 3 ou 4 (carcinoma de células renais: 1-2%; sarcoma dos tecidos moles: 4%)
- Trombocitopenia de graus 3 ou 4 (carcinoma de células renais: 1-2%; sarcoma dos tecidos moles: 4%)
- Tromboembolismo venoso (carcinoma de células renais: 1%; sarcoma de tecido mole: 5%)
- Níveis elevados de ALT/SGPT (carcinoma de célula renal: 53%; sarcoma dos tecidos moles: 46%)

- renais: 38%; sarcoma dos tecidos moles: 39%)
- Síndrome da mão-pé induzida por quimioterapia (carcinoma de células renais: 6%, sarcoma dos tecidos moles: <11%)
- Rash (carcinoma de células renais: 8%, sarcoma de tecido mole: 18%)
- Dor abdominal (carcinoma de células renais: 11%; sarcoma de partes moles: 23%)
- Redução do apetite (todos os graus: 40%; grau 3: 6%)
- Diarreia (carcinoma de células renais: 52%; sarcoma dos tecidos moles: 59%)
- Indigestão (carcinoma de células renais: 5%; sarcoma dos tecidos moles: 7%)
- Perda de apetite (todos os graus: 22%; grau 3: 2%)
- Estomatites (todos os graus: 11%, grau 3: <1%)
- Alteração do paladar (carcinoma de células renais: 8%; sarcoma de partes moles: 28%)
- Redução dos níveis de glicose (todos os graus: 17%; grau 4: <1%)
- Hipercalemia (todos os graus: 16%; grau 3: 1%)
- Hipomagnesemia (todos os graus, 26%; grau 3, inferior a 1%; grau 4, 1%), hiponatremia (31%), hipofosfatemia (todos os graus: 34%; grau 3: 4%)
- Aumento dos níveis de glicose (carcinoma de células renais: 41%; sarcoma de partes moles: 45%)
- Aumento dos níveis de glicose (4%)
- Hematúria (4%)
- Proteinúria (carcinoma de células renais: 9%; sarcoma dos tecidos moles: 1%)
- Hemorragia do ânus (2%)
- Sangramento da boca (3%)
- Doença inflamatória na membrana da mucosa (todos os graus: 12%; grau 3: 2%)
- Pancreatite (<1%)
- Hemorragia retal (1%)
- Acidente vascular cerebral (carcinoma de células renais: 0,3%; sarcoma dos tecidos moles: 0,4%)
- Ataque isquêmico transitório (carcinoma de células renais: 1%)
- Hemopistaxe (2%)
- Pneumotórax (sarcoma de tecidos moles: 3%)
- Embolia pulmonar fatal (<1%)
- Níveis elevados de AST/SGOT (carcinoma de célula renal: 53%; sarcoma de partes moles: 51%)
- Hepatotoxicidade (2%)
- Aumento dos níveis de bilirrubina (carcinoma de célula renal: 36%; sarcoma de partes moles: 29%)
- Linfocitopenia de graus 3 ou 4 (carcinoma de células renais: 4-5%; sarcoma de partes moles: 10%)
- Hipotireoidismo (4-7%)

- Náusea (carcinoma de células renais: 26%; sarcoma dos tecidos moles: 56%)
- Vômitos (carcinoma de células renais: 21%; sarcoma de partes moles: 33%)
- Redução do peso (carcinoma das células renais: 9%; sarcoma de partes moles: 48%)
- Dor musculoesquelética (todos os graus: 23%; grau 3: 2%)
- Mialgia (todos os graus: 23%; grau 3: 2%)
- Astenia (todos os graus: 14%; grau 3: 3%)
- Tontura (todos os graus: 11%, grau 3: 1%)
- Dor de cabeça (carcinoma de células renais: 10%; sarcoma de partes moles: 23%)
- Insônia (sarcoma de tecido mole: 9%)
- Visão turva (5%)
- Tosse (todos os graus: 17%, grau 3: <1%)
- Dispneia (todos os graus: 20%; grau 3: 5%; grau 4: <1%)

- Dificuldade em falar (carcinoma de células renais: 4%; sarcoma dos tecidos moles: 8%)
- Epistaxe (carcinoma de células renais: 2%; sarcoma dos tecidos moles: 8%)
- Dor neoplásica (todos os graus: 29%; grau 3: 8%)
- Fadiga (carcinoma de células renais: 19%; sarcoma dos tecidos moles: 65%)
- Tremor (5%)

L01XC02 Rituximabe

- Hipotensão (linfoma não-Hodgkin: 10%; leucemia linfocítica crônica: 2%)
- Aperto no peito (linfoma não-Hodgkin: 7%)
- Suores noturnos (linfoma não-Hodgkin: 15%)
- Prurido (linfoma não-Hodgkin: 14%)
- Erupção cutânea (linfoma não-Hodgkin: 15%)
- Dor abdominal (linfoma não-Hodgkin: 14%)
- Diarreia (linfoma não-Hodgkin: 10%)
- Náusea (linfoma não-Hodgkin: 23%)
- Vômitos (linfoma não-Hodgkin: 10%)

- Anemia todos os tipos (linfoma não-Hodgkin: 8-35%)
- Leucopenia (linfoma não-Hodgkin: 14%)

- Reação à infusão (todos os tipos linfoma não-Hodgkin: 77%; graus 3 e 4 linfoma não-Hodgkin: 1,1-3,5%; leucemia linfocítica crônica: 7-9%)
- Angioedema (linfoma não-Hodgkin: 11%)
- Doença infecciosa grave (linfoma não-Hodgkin: 4%)
- Reação à infusão (linfoma não-Hodgkin, todas as classes: 77%; graus 3 e 4: 1,1-3,5%; leucemia linfocítica crônica, graus 3 e 4: 7-9%)

- Anemia graus 3 e 4 (linfoma não-Hodgkin: 3%)
- Citopenia graus 3 e 4 (linfoma não-Hodgkin: 48%)
- Neutropenia febril graus 3 e 4 (leucemia linfocítica crônica: 9-15%)
- Leucopenia grau 3 e 4 (linfoma não-Hodgkin: 4%; leucemia linfocítica crônica: 23%)
- Neutropenia todos os tipos (linfoma não-Hodgkin: 8-14%)
- Neutropenia de graus 3 e 4 (linfoma não-Hodgkin, de 4-6%; leucemia linfocítica crônica, de 8,5-49%)

- Artralgia (linfoma não-Hodgkin: 10%)
- Dor lombar (linfoma não-Hodgkin: 10%)
- Mialgia (linfoma não-Hodgkin: 10%)
- Astenia (linfoma não-Hodgkin: 26%)
- Tontura (linfoma não-Hodgkin: 10%)
- Cefaleia (linfoma não-Hodgkin: 19%)
- Neuropatia sensorial (linfoma não-Hodgkin: 30%)
- Aumento da frequência de tosse (linfoma não-Hodgkin: 13%)
- Rinite (linfoma não-Hodgkin: 12%)
- Febre (linfoma não-Hodgkin: 53%)
- Doenças infecciosas (linfoma não-Hodgkin: 31%)
- Dor (linfoma não-Hodgkin: 12%)
- Tremor (linfoma não-Hodgkin: 33%)

- Trombocitopenia (linfoma não-Hodgkin, todas as classes: 12%; tipos 3 e 4: 2-9%; leucemia linfocítica crônica: 11%)
- Hipogamaglobulemia (27-58%)
- Linfocitopenia graus 3 e 4 (linfoma não-Hodgkin: 40%)

L01XX17

Topotecano

- Alopecia (IV: 49%; via oral: 10-20%)
- Rash (IV: 16%)

- Anemia todos os tipos (oral: 25%)

- Diarreia graus 3 ou 4 (IV: 4%; via oral: 0,4-22%)
- Neuropatia periférica (3%)

- Anemia de graus 3 ou 4 (IV: 6-42%; via oral: 7-18%)
- Neutropenia febril (23-28%)

- Dor abdominal (IV: 5-22%)
- Obstrução intestinal (IV: 5%)
- Constipação (5-29%)
- Diarreia (IV: 6-32%; via oral: 14-22%)
- Náusea (IV: 8-64 %; via oral: 27-33%)
- Estomatite (6%)
- Vômitos (IV: 10-40%; via oral: 19-21%)
- Perda de apetite (IV: 19%; via oral: 7-14%)
- Astenia (IV: 25%; por via oral, 3-7%)
- Dor de cabeça (IV: 18%)
- Parestesia (7%)
- Tosse (IV: 15%)
- Dispneia (IV: 6-22%)
- Fadiga (IV: 29%; via oral: 11-19%)
- Febre (IV: 28%; via oral: 5-7%), dor (monoterapia: 5%; terapia combinada com outros fármacos: 59%)
- Sepses (5%)
- Retenção de fluidos do corpo (6,5-67%)
- Hipotensão (2%)
- Vasodilatação (27%)
- Edema periférico (18-34%)
- Síncope (2%)
- Neutropenia todos os tipos (oral: 83-91%)
- Trombocitopenia todos os tipos (oral: 81% - uso permitido em contagem superiores a 100.000 plaquetas/mm³)
- Pneumonia (8%)
- Anemia todos os graus (67-97%)
- Leucopenia (84-99%)
- Neutropenia (41-100%)
- Disritmia cardíaca (2-8%)
- Insuficiência cardíaca congestiva (2,3%)
- Isquemia do miocárdio (1-2%)
- Neutropenia de graus 3 ou 4 (IV: 26-80%; via oral: 24-33%)
- Trombocitopenia de graus 3 ou 4 (IV: 7-29%; via oral: 6-30% - uso permitido em contagem superiores a 100.000 plaquetas/mm³)
- Leucemia mielóide aguda (0,4%)
- Anemia de graus 3 ou 4 (4-18%)
- Neutropenia febril (3-26%)

L01CD02

Docetaxel

- Alopecia (56,3-98%)
- Pele seca (5-6%)
- Reação no local da injeção (3-4%)
- Alterações das unhas (8-41%)
- Descamação da pele (2-4%)
- Diarreia (23-78%)
- Náuseas (38-81%)
- Estomatite (19-69%)
- Vômitos (22-67%)
- Linfedema (4%)
- Artralgia (3-19%)
- Mialgia (6-33%)
- Astenia (53-81%)
- Neuropatia (4-30%)
- Conjuntivite (1-5%)
- Lacrimejamento involuntário (39-64%)
- Amenorreia (62%)
- Febre de origem desconhecida (31-47%)
- Hemorragia gastrointestinal (4-5%)
- Reação de hipersensibilidade (<21%)
- Derrame pleural (9-23%)
- Doença infecciosa (22-39%)
- Morte (2-14%)
- Leucopenia de graus 3 ou 4 (32-49%)
- Neutropenia de graus 3 ou 4 (32-94%)
- Trombocitopenia (3-44%)

L01CB01

Etoposídeo

- Hipotensão (IV: 1-2%)
- Alopecia (8-66%)
- Dor abdominal (até 2%)
- Diarreia (1-13%)
- Perda de apetite (10-13%)
- Náuseas e vômitos (31-43%)
- Estomatite (1-6%)
- Leucopenia (contagem de leucócitos <4000 céls/mm³ – 60-91%)
- Trombocitopenia (contagem < 100.000 plaquetas/mm³ – 22-41%)
- Reação de hipersensibilidade (até 2%)
- Doença do nervo periférico (1-2%)
- Anemia (até 33%)
- Leucopenia (contagem de leucócitos < 1000 céls/mm³ - 3-17%)
- Trombocitopenia (contagem < 50.000 plaquetas/mm³ – 1-20%)
- Hepatotoxicidade (até 3%)

L01CB01	Fosfato de Etoposídeo	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensão (2,6%) • Hipotensão (5,3%) • Alopecia (33-44%) • Dor abdominal (7%) • Constipação (8%) • Diarreia (6%) • Doença inflamatória na membrana mucosa (11%) • Perda de apetite (16%) • Alteração do paladar (6%) • Tontura (5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia com Hb <11 g/dL (72%) • Leucopenia (contagem de leucócitos <4000 céls/mm³ - 91%) • Neutropenia (contagem de neutrófilos <2000 céls/mm³ - 88%) • Trombocitopenia (contagem <100.000 plaquetas/mm³ - 23%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxia (3%) • Hipersensibilidade cutânea (3%) • Reação de hipersensibilidade rubor facial (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia com Hb <8 g/dL (19%) • Leucopenia (contagem de leucócitos <1000 céls/mm³ - 17%) • Neutropenia (contagem de neutrófilos <500 céls/mm³ - 37%) • Trombocitopenia (contagem <50.000 plaquetas/mm³ - 9%)
L01CD01/ L01CD03	Paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"> • Edema (21%) • Hipotensão (9-17%) • Alopecia (55-96%) • Alterações na unha (2%) • Reação no local da injeção (13%) • Diarreia (16-90%) • Doença inflamatória na membrana mucosa (5-45%) • Náuseas e vômitos (todos os graus: 9-88%) • Reação de hipersensibilidade (todos os graus: 2-45%) • Astenia (17%) • Ataxia (<1%) • Encefalopatia (<1%) • Neuropatia periférica (todos os graus: 42-79%) • Febre (1%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (todos os graus: 47-96%) • Leucopenia (90%) • Neutropenia (todos os graus: 78-100%) • Trombocitopenia (todos os graus: 4-68%) • Aumento dos níveis de creatinina sérica (apenas em pacientes com Sarcoma de Kaposi: 18-34%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bradiarritmia (3%) • Arritmia cardíaca (<1%) • Náuseas e vômitos (graus 3 ou 4: 10-29%) • Reação de hipersensibilidade (graus 3 ou 4: <4%) • Doença infecciosa (6-38%) • Infecções oportunistas (até 76%) • Crise epiléptica (<1%) • Neuropatia periférica (graus 3 ou 4: <10%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (graus 3 ou 4: 2-34%) • Sangramento (10-14%) • Neutropenia febril (2-55%) • Neutropenia (graus 4, 14-81%) • Trombocitopenia (graus 3 ou 4: 1-17%)
L01CB02	Teniposídeo	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (88%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurotoxicidade (<1%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sangramento (5%)

		<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia (9%) • Rash (3%) • Diarreia (33%) • Doença inflamatória na membrana mucosa (76%) • Náuseas e vômitos (29%) • Febre (3%) • Doença infecciosa (12%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (89%) • Trombocitopenia (85%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência renal (<1%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mielosupressão (75%) • Neutropenia (95%) • Reação de hipersensibilidade (5%) • Hepatotoxicidade (<1%)
L01CA01	Vimblastina	—	—	—	—
L01CA02	Vincristina	—	—	—	—
L01CA04	Tártaro de vinorebina	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia (graus 1 e 2: até 35%; graus 3 e 4: 4-12%) • Rash (<5%) 	—	—	—
L01XC07	Bevacizumabe	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensão (todos os graus: 19-34%) • Hipotensão (carcinoma colorretal: 7-15%) • Edema periférico (câncer cervical: 15%) • Alopecia (carcinoma colorretal: 6-32%) • Celulites (câncer cervical: 3,2%) • Síndrome da mão-pé induzida por quimioterapia (10,6%) • Constipação (carcinoma colorretal: 29-40%) • Diarreia (todos os tipos: 21%; graus 3 ou 4: 1-34%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia, todos os graus (glioblastoma: 40%) • Trombocitopenia (carcinoma colorretal: 5%) • Linfocitopenia (câncer cervical: 12%) • Hiperglicemia (câncer cervical: 26%) • Hipoalbuminemia (câncer cervical: 16%) • Hiponatremia (câncer cervical: 19%) • Hipomagnesemia (câncer cervical: 24%) • Proteinúria (todos os graus: 4-36%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolismo arterial (até 8,5%) • Hipertensão (graus 3 ou 4: 5-18%) • Doença isquêmica do miocárdio (tumor sólido: 0,8-1,1%) • Disfunção cardíaca do ventrículo esquerdo (1%) • Cicatrização prejudicada (3-15%) • Deiscência da ferida (0,8%) • Dor abdominal (todos os graus: 50-61%; graus 3 ou 4: 8-11,9%) • Gastrointestinal fístula (câncer do colo do útero: 8,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombose venosa profunda (carcinoma colorretal: 6-9%) • Neutropenia febril (câncer no pulmão de células não-pequenas: 5%) • Hemorragia (graus 3 ou 4: 0,4-6,9%) • Neutropenia (12-30,7%) • Tromboembolismo venoso (8-13,5%) • Desenvolvimento de anticorpos (0,63%) • Proteinúria (graus 3 a 5: 1-7%) • Aumento dos níveis de creatinina sérica (câncer cervical: 16%)

- Indigestão (carcinoma colorretal: 17-24%)
- Perda de apetite (34-43%)
- Dor retal (câncer cervical: 6%)
- Estomatite (15-32%)
- Alteração do paladar (carcinoma colorretal: 14-21%)
- Vômitos (carcinoma colorretal: 47-52%)
- Doença infecciosa (câncer cervical: 10%; câncer ovário, trompa de falópio, peritoneal: 10,6%; glioblastoma: 55%; câncer do pulmão de células não-pequenas: 13,6%)
- Redução do peso (15-21%)
- Dor lombar (carcinoma de células renais: 12%)
- Mialgia, todos os graus (carcinoma renal de células metastática: 19%)
- Astenia (até 70%)
- Dor de cabeça (até 50%)
- Tontura (carcinoma colorretal, 19-26%)
- Disartria (câncer cervical: 8%)
- Neuropatia sensorial (monoterapia:1%; terapia
- Gastrointestinal hemorragia (carcinoma colorretal: 19-24%)
- Perfuração gastrointestinal (0,3-3,2%)
- Náusea (graus 3 a 5: 12%)
- Fistula perianal (câncer cervical: 6%)
- Astenia de graus 3 e 4 (carcinoma colorretal metastático: 10%)
- Hemorragia cerebral (glioblastoma: 5%)
- Síndrome de encefalopatia posterior reversível (<1%)
- Hemorragia subaracnóidea (1-5%)
- Fístula do trato genital feminino (câncer cervical: 8,2%)
- Sangramento vaginal não-menstrual (carcinoma colorretal: 4%)
- Hemorragia pulmonar (câncer de pulmão de células não-pequenas: 4-31%)
- Doença infecciosa no trato urinário (câncer cervical: 22%)

- combinada com outros fármacos: 17-17,9%)
- Ansiedade (câncer cervical: 17%)
- Dor pélvica (câncer cervical: 14%)
- Dificuldade em falar, todos os graus (carcinoma renal de células metastáticas: 5%)
- Dispneia (carcinoma colorretal: 25-26%)
- Epistaxe (5-35%)
- Infecção do trato respiratório superior (carcinoma colorretal: 40-47%)
- Fadiga (câncer cervical: 80%; glioblastoma: 45%; carcinoma de células renais: 33%)
- Doença inflamatória na membrana mucosa (12,8%)
- Dor (carcinoma colorretal: 61-62%)

L01XC03	Trastuzumabe	<ul style="list-style-type: none"> • Edema (câncer de mama, monoterapia: 8%) • Edema periférico (câncer de mama: 5-10%) • Taquicardia (câncer de mama, monoterapia: 5%) • Acne (câncer de mama: 2%) • Herpes simplex (câncer de mama: 2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (câncer de mama: 4%; câncer gástrico: 28%) • Leucopenia (câncer de mama: 3%) • Neutropenia, todos os graus (câncer gástrico: 78%) • Trombocitopenia, todos os graus (câncer gástrico: 16%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência renal (câncer gástrico: 3%) • Pneumonia intersticial (câncer de mama: 0,2%) • Pneumonite (câncer de mama: 0,7%) • Toxicidade pulmonar (câncer de mama, terapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia febril (câncer de mama: 23%; câncer gástrico: 5%) • Neutropenia (graus 3 e 4: 32-34%) • Trombocitopenia de graus 3 e 4 (câncer gástrico: 5%) • Trombose (câncer de mama: 2,1-3,7%)
---------	--------------	--	--	---	---

- Rash (câncer de mama: 4-18%)
- Dor abdominal (câncer de mama: 2-22%)
- Diarreia (câncer de mama: 7-25%; câncer gástrico: 37%)
- Perda de apetite (câncer de mama, monoterapia: 14%)
- Náusea (câncer de mama: 6-33%)
- Estomatite (câncer gástrico: 24%)
- Alteração do paladar (câncer gástrico: 10%)
- Vômitos (câncer de mama: 3,5-23%)
- Doença infecciosa (câncer de mama, monoterapia: 20%; câncer de mama, terapia combinada com outros fármacos: 47%)
- Redução do peso (câncer gástrico: 23%)
- Artralgia (câncer de mama: 6-31%)
- Dor lombar (câncer de mama: 5-22%)
- Dor nos ossos (câncer de mama: 3-7%)
- Mialgia (câncer de mama: 4-10%)

- combinada com outros fármacos: 14%)
- Reação à infusão: 21-40%)

- Astenia (câncer de mama: 4,5-42%)
 - Tontura (câncer de mama: 4-13%),
 - Cefaleia (câncer de mama: 6-26%)
 - Insônia (câncer de mama: de 3,7-14%)
 - Parestesia (câncer de mama: 2-9%)
 - Disfunção renal (câncer gástrico: 18%)
 - Doença infecciosa do trato urinário (câncer de mama: 3-5%)
 - Tosse (câncer de mama: 5-26%)
 - Dispneia (câncer de mama: 3-22%)
 - Nasofaringite (8-13%)
 - Faringite (câncer de mama, monoterapia: 12%)
 - Rinite (câncer de mama: 2-14%)
 - Sinusite (câncer de mama: 2-9%)
 - Infecção do trato respiratório superior (câncer gástrico: 19%)
 - Fadiga (câncer gástrico: 35%)
 - Febre (6-36%)
-

- Doença inflamatória na membrana mucosa (câncer gástrico: 13%)
 - Doença semelhante à gripe (câncer de mama: 2-10%)
 - Tremor (5-32%)
-

ANEXO 2: Reações adversas hematológicas e renais com os respectivos medicamentos causadores.

RAM	Medicamentos causadores por ordem decrescente de frequente
Mielossupressão	<ul style="list-style-type: none"> • Teniposídeo (75%) • Mitomicina (64,4%) • Cisplatina (30-25%)
Pancitopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Metotrexato sódico (1-3%)
Citopenia (graus 3 e 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximabe (48%) • Idarrubicina (até 100%) • Irinotecano (todos os graus: 97,2-69%; grau 3 e 4: 8,4-2,1%) • Docetaxel (todos os graus: 97-67%; graus 3 ou 4: 18-4%) • Paclitaxel (todos os graus: 96-47%; graus 3 ou 4: 34-2%) • Carboplatina (90-21%) • Gencitabina (todos os graus: 89-68%; grau 3: 22-6%; grau 4: até 6%)
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> • Teniposídeo (88%) • Oxaliplatina combinada a outros fármacos (todos os graus: 81-25%; graus 3 ou 4: 3-1%) • Fosfato de etoposídeo (Hb <11 g/dL: 72%; Hb <8 g/dL: 19%) • Oxaliplatina (todos os graus: 64%; graus 3 ou 4: 1%) • Topotecano (todos os graus: (VO: 25%); graus 3 ou 4 (IV: 42-6%; VO: 18-7%)) • Ifosfamida (37,9%) • Rituximabe (todos os graus: 35-8%; graus 3 e 4: 3%) • Etoposídeo (até 33%) • Trastuzumabe (câncer gástrico: 28%; câncer de mama: 4%) • Mitomicina (tratamento curto com altas doses: 24%; tratamento prolongado e baixas doses: 19%) • Cisplatina (11%) • Mitoxantrona (9-5%) • Anastrozol (5-2%) • Tamoxifeno (5%)
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Irinotecano (todos os graus: 96-32,6%; graus 3 e 4: até 4%) • Teniposídeo (85%)

Neutropenia

- Gencitabina (todos os graus: 84-25%; grau 3: 39-4%; grau 4: até 25%)
- Topotecano (todos os graus (VO: 81%); graus 3 ou 4 (IV: 29-7%; VO: 30-6%))
- Oxaliplatina combinada a outros fármacos (todos os graus: 77-44%; graus 3 ou 4: 5-2%)
- Paclitaxel (todos os graus, 68-4%; graus 3 ou 4, 17-1%)
- Carboplatina (62-35%)
- Fosfato de fludarabina (55-17%)
- Etoposídeo (contagem $< 100 \times 10^9$ plaquetas/L: 41-22%; contagem $< 50 \times 10^9$ plaquetas/L: 20-1%)
- Pazopanibe (todos os graus (sarcoma de partes moles: 36%; carcinoma de células renais: 32%); graus 3 ou 4 (sarcoma dos tecidos moles: 4%; carcinoma de células renais: 2-1%))
- Fosfato de etoposídeo (contagem $< 100 \times 10^9$ plaquetas/L: 23%; contagem $< 50 \times 10^9$ plaquetas/L: 9%)
- Cisplatina (16%)
- Trastuzumabe (todos os graus (câncer gástrico: 16%); graus 3 e 4 (câncer gástrico: 5%))
- Ifosfamida (12,2-4,8%)
- Rituximabe (linfoma de não-Hodgkin, (todos os graus: 12%; graus 3 e 4: 9-2%; leucemia linfocítica crônica: 11%))
- Metotrexato sódico (10-3%)
- Oxaliplatina (todos os graus: 7%; graus 3 ou 4: 3%)
- Bevacizumabe (carcinoma colorretal: 5%)
- Tamoxifeno (2-0,7%)
- Doxorrubicina (graus 3 ou 4: 0,1%)
- Docetaxel (todos os graus: 100-41%; graus 3 ou 4: 94-32%)
- Paclitaxel (todos os graus: 100-78%; grau 4: 81-14%)
- Irinotecano (todos os graus: 96,9-54%; graus 3 ou 4 (adultos: 53,8-26%; pediatria: 31,8%))
- Teniposídeo (95%)
- Topotecano (todos os graus (VO: 91-83%); graus 3 ou 4 (IV: 80-26%; VO: 33-24%))
- Gencitabina (todos os graus: 90-63%; grau 3: 42-19%; grau 4: 35-6%)
- Fosfato de etoposídeo (neutrófilos $< 2 \times 10^9$ céls/L: 88%; neutrófilos $< 0,5 \times 10^9$ céls/L: 37%)
- Oxaliplatina combinada a outros fármacos (todos os graus: 81-71%; graus 3 ou 4: 53-36%)
- Trastuzumabe (todos os graus (câncer gástrico: 78%); graus 3 e 4: 34-32%)
- Carboplatina (67-16%)
- Fosfato de fludarabina (59-37%)
- Cetuximabe (todos os graus: 49%; graus 3 e 4: 31%)

-
- Pazopanibe (todos os graus (carcinoma de células renais: 34%; sarcoma de partes moles: 33%); graus 3 ou 4 (carcinoma de células renais: 2-1%; sarcoma dos tecidos moles: 4%))
 - Bevacizumabe (30,7-12%)
 - Rituximabe (todos os graus (linfoma não-Hodgkin: 14-8%), graus 3 e 4 (linfoma não-Hodgkin: 6-4%; leucemia linfocítica crônica: 49-8,5%))
 - Oxaliplatina (todos os graus: 7%)

Granulocitopenia

- Oxaliplatina (graus 3 e 4: 45-39%)
- Mitoxantrona (6%)
- Docetaxel (todos os graus: 99-84%, graus 3 ou 4: 49-32%)
- Irinotecano (todos os graus: 96,9-63%; graus 3 e 4: 37,8-17,4%)
- Fosfato de etoposídeo (leucócitos $<4 \times 10^9$ céls/L: 91%; leucócitos $<1 \times 10^9$ céls/L: 17%)
- Etoposídeo (leucócitos $<4 \times 10^9$ céls/L: 91-60%; leucócitos $<1 \times 10^9$ céls/L: 17-3%)
- Paclitaxel (90%)
- Teniposídeo (89%)
- Oxaliplatina combinada a outros fármacos (todos os graus: até 85%; graus 3 e 4: 24-13%)
- Carboplatina (71-26%)

Leucopenia

- Pazopanibe (todos os graus (sarcoma de partes moles: 44%; carcinoma de células renais: 37%); graus 3 ou 4 (sarcoma de tecido mole: 1%))
 - Ifosfamida (43,5-42,5%)
 - Cisplatina (27%)
 - Mitoxantrona (19-9%)
 - Cetuximabe (graus 3 e 4 (câncer colorretal: 17%))
 - Rituximabe (todos os graus (linfoma não-Hodgkin: 14%); graus 3 e 4, (leucemia linfocítica crônica: 23%; linfoma não-Hodgkin: 4%))
 - Oxaliplatina (13%)
 - Doxorubicina (graus 3 ou 4: 3,7%)
 - Metotrexato sódico (3-1%)
-

	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumabe (câncer de mama: 3%)
Neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel (55-2%) • Topotecano hidrocloreídrico (28-23%) • Docetaxel (26-3%) • Trastuzumabe (câncer de mama: 23%; câncer gástrico: 5%) • Rituximabe (graus 3 e 4 (leucemia linfocítica crônica: 15-9%)) • Oxaliplatina combinada a outros fármacos (até 12%) • Irinotecano (adultos: 7,1-2%; pediatria: 8,8%) • Gencitabina (7-1,1%) • Bevacizumabe (câncer no pulmão de células não-pequenas: 5%)
Leucemia Mielóide Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel (0,4%)
Cistite hemorrágica	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida (15-7%)
Nefrotoxicidade	<ul style="list-style-type: none"> • Ifosfamida (hematúria (sem mesna: 44,1%; com mesna: 21,3%); hematúria macroscópica (sem mesna: 11,1%; com mesna: 5,2%)) • Bevacizumabe (proteinúria todos os graus: 36-4%, graus 3 a 5: 7-1%; creatinina sérica elevada (câncer cervical: 16%); doença infecciosa no trato urinário (câncer cervical: 22%)) • Cisplatina (36-28%) • Gefitinibe (proteinúria: 35%; creatinina sérica elevada: 1,5%) • Paclitaxel (creatinina sérica elevada (apenas em pacientes com Sarcoma de Kaposi: 34-18%)) • Carboplatina (ureia elevada: 22-14%; creatinina sérica elevada: 10-6%) • Oxaliplatina (10-5%) • Pazopanibe (hematúria: 4%; proteinúria (carcinoma de células renais, 9%; sarcoma dos tecidos moles: 1%)) • Mitomicina (creatinina sérica elevada: 2%) • Idarrubicina (1%) • Gencitabina (microangiopatia trombótica: 0,4-0,015%)
Síndrome hemolítico urêmica	<ul style="list-style-type: none"> • Mitomicina (<10%) • Gencitabina (0,25%)