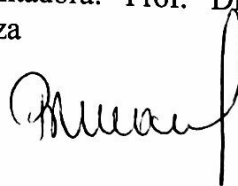


UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE SAÚDE
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS: ROTINA DA ADMINISTRAÇÃO DE
CICLOFOSFAMIDA

Trabalho de conclusão de curso apresentado a
faculdade de saúde da Universidade de
Brasília como pré requisito parcial para a
obtenção do grau de Farmacêutico.

Orientadora: Prof. Dra. Patrícia Medeiros-
Souza



Kaian Amorim Teles

Uso racional de medicamentos: rotina da administração de ciclofosfamida

Kaian Amorim Teles⁽¹⁾, Patrícia Medeiros-Souza⁽²⁾, Cezar Kozak Simman⁽³⁾, Francisco Aires Correa Lima⁽⁴⁾, Bruno Gedeon.de Araújo⁽⁵⁾.

RESUMO

O erro de administração de medicamentos pode levar à diminuição da eficácia ou aumento da toxicidade medicamentosa. Diversos erros ocorrem na administração de medicamentos injetáveis. O trabalho objetivou a estruturação de uma rotina do uso de ciclofosfamida. Foram incluídas na pesquisa as bases de referência PUBMED/MEDLINE, EMBASE e bases de dados UptoDate, Web of Knowledge, Scopus, Dynamed e Bestpractice. As palavras-chaves utilizadas como busca nas bases de dados e referência foram os MeSH terms: cyclophosphamide, antiemetics, drugs, cystitis, dexamethasone, methylprednisone e diuretics. Estas palavras-chaves foram cruzadas com descritores booleanos AND, OR ou NOT. Houve restrição de língua em inglês, sem restrição de data. O resultado foi o esquema de infusão de ciclofosfamida de forma a facilitar o entendimento da equipe de saúde. O principal manejo clínico foi prevenir a cistite hemorrágica e êmese. A rotina visou o uso racional da ciclofosfamida, prevenindo os efeitos adversos e episódios de recidivas, os quais podem onerar o sistema de saúde. Além disso, na elaboração da rotina houve um trabalho em equipe entre os profissionais de saúde incluindo médicos, farmacêuticos e enfermeiros evidenciando assim a importância da equipe multiprofissional.

Palavras-chave: Ciclofosfamida, dexametasona, mesna, náusea e vômito.

INTRODUÇÃO

A ciclofosfamida (CYC), um agente imunossupressor da classe dos alquilantes, é um fármaco amplamente utilizado no tratamento de doenças reumáticas, como por exemplo, o lúpus eritematoso sistêmico, a doença intersticial pulmonar associada a doenças do tecido conjuntivo e vasculites.^{1;2}

A administração da CYC pode ser oral ou intravenosa. Essa última tem sido usada com mais frequência em reumatologia, considerando estudos que mostram eficácia semelhante ao tratamento oral, mas com menor toxicidade, como por exemplo, diminuição da falência ovariana prematura, menos infecções graves e menor exposição global do trato urinário à acroleína, um metabólito tóxico da CYC.^{2;3}

A administração oral da CYC é feita diariamente, enquanto a intravenosa em pulsos intermitentes mensais, sendo a dose ajustada de acordo com a toxicidade hematológica e renal.⁴

Outro aspecto que deve ser levado em consideração é o uso de preparações injetáveis, as quais são associadas a erros de medicamentos classificados com o sérios.⁵ O erro de administração via intravenosa constitui 21,1% dos erros podendo haver risco de contaminação, velocidade de administração e diluição.⁶ Estes erros de administração de medicamentos via parenteral, principalmente via intravenosa podem originar a reação adversa medicamentosa⁷

1. Pharmacy Student, Department of Health Sciences (UnB).

2. PhD in Pharmacology, UniCamp; Professor of Pharmacy, Department of Health Sciences (UnB).

3. Master's degree in Pathology, UnB; Rheumatologist; Professor of Internal Medicine, FMUnB.

4. Rheumatologist; Attending Physician of the Rheumatology Service, Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília (UnB).

5. Clinical Pharmacist, Universidade de Brasília (UnB).

Correspondence to: Patrícia Medeiros de Souza, Department of Health Sciences University of Brasilia, Brazil. HUB, Universidade de Brasília - SGAN 605 Av. L2 norte - Asa Norte - Brasilia - DF - CEP 70830-200 - Brazil. email: pmedeirosouza@uol.com.br

A reação adversa medicamentosa pode ser conceituada como uma reação não intencional e prejudicial ao organismo, ocorrendo em doses normalmente utilizadas em humanos para profilaxia, diagnóstico, terapia de doenças, ou para modificações de funções fisiológicas⁷. Classifica-se como séria aquela reação que ocorre num pequeno percentual da população, mas que se não for evitada pode causar danos irreversíveis ao paciente.⁸

Dessa forma, é importante padronizar a administração de medicamentos parenterais e proporcionar o seu uso racional, que pode ser definido como: a necessidade do paciente receber o fármaco apropriado na dose correta, por tempo adequado e ao menor custo.⁹

Levando em consideração o uso racional de medicamentos, torna-se importante padronizar normas para a administração da CYC via parenteral. O objetivo deste trabalho é propor uma rotina para administração de CYC via intravenosa incluindo os medicamentos que devem ser administrados antes e após o quimioterápico.

MÉTODOS

1. Método de busca

Foram incluídos na pesquisa as bases de referência PubMed/MedLine, Embase e bases de dados Uptodate, Web of Knowledge, Scopus, Dynamed e Bestpractice. As palavras-chaves utilizadas como busca nas bases de dados e referência foram os MeSH terms: cyclophosphamide, antiemetics, drugs, cystitis, dexamethasone, methylprednisone e diuretics. Estas palavras-chaves foram cruzadas com descritores booleanos: AND, OR ou NOT. Houve restrição de língua em inglês, sem restrição de data.

2. Rotina da Ciclofosfamida

Foi elaborada uma rotina de infusão de CYC, visando a melhor eficácia e tolerabilidade do tratamento¹⁰. O protocolo foi dividido em três etapas, sendo a primeira fase, ou pré-quimioterapia (pré-QT), aquela que antecede a administração do quimioterápico. A segunda etapa da rotina corresponde à infusão propriamente dita da CYC e a terceira fase, ou pós-quimioterapia (pós-QT), refere-se aos medicamentos administrados após o quimioterápico. A primeira e a última fase têm como objetivo reduzir a ocorrência de alguns eventos adversos relacionados à infusão de CYC, nesse caso: náusea, vômito e a cistite hemorrágica¹¹.

Além disso, determinou-se qual a compatibilidade desses medicamentos injetáveis com o veículo, tempo de estabilidade e tempo de infusão. A sequência de administração desses medicamentos foi elaborada de forma a aumentar a eficácia da CYC e diminuir a frequência dos efeitos adversos.

RESULTADOS

A rotina de administração da CYC foi elaborada em três fases: a pré-QT, a administração da CYC e a pós-QT. Indicou-se, além da sequência de administração dos medicamentos, a quantidade

do diluente, se havia ou não necessidade de diluição, o tempo de infusão e o horário de administração dos mesmos. Os dados são apresentados nos quadros a seguir.

Quadro 1- Esquema de administração pré-QT (CYC)

Medicamento	Dose	Diluição	Infusão	Horário
Soro fisiológico (SF) 0.9%	1000mL	-	1 hora	1 hora antes da CYC.
Dexametasona	20mg	20mL de SF	10 min	½ hora da CYC.
Mesna	20% da dose de CYC	20mL de SF	15-30 min	15 min antes da CYC.

Quadro 2 – Esquema de administração da CYC

Medicamento	Quantidade	Diluição	Infusão	Horário
Ciclofosfamida	Conforme prescrição médica	100 a 200 mL de SF	1-2 horas	Logo após fase pré-QT.

Quadro 3 – Esquema posológico pós-QT (CYC)

Medicamento	Quantidade	Diluição	Infusão	Horário
Furosemida	20mg	-	1-2 min em bolus	Logo após a CYC.
Mesna	Cada dose corresponde a 20% da dose de CYC (IV) ou 40% da dose de CYC (VO)	20 mL de SF, no caso de uso EV	15-30 min	4 e 8 horas em caso de uso EV, ou 2 e 6 horas para uso VO.
Ondansetrona	8mg (VO)	-	-	6 e 14h após a CYC

DISCUSSÃO

O erro de administração de medicamentos pode diminuir a eficácia do tratamento medicamentoso, aumentar a ocorrência de efeitos adversos e os custos financeiros do tratamento.⁵ O aumento do gasto com medicamentos foi demonstrado em um trabalho que avaliou o gasto com medicamentos em paciente internados, utilizando para mensuração um programa de monitoramento de erros que avaliou-os durante um ano e estimou um gasto anual entre 95 até 2.640 dólares¹².

Estudo prospectivo realizado durante os meses de agosto a novembro de 1999 e entre janeiro a maio de 2000 notificou 1800 de erros em 1663 pacientes. O número de notificações devido a problemas relacionados a medicamentos incluindo os prováveis e possíveis foi de 215 (11,9%). Desses erros, 108 (50,2%) foram devido a efeitos adversos, 100 (46,5%) a falha terapêutica

relacionada à dose e sete (3,3%) a intoxicações. Segundo os critérios de Schumock e Tornton modificados, 68,4% dos problemas relacionados a medicamentos são considerados como evitáveis.¹³

O quadro brasileiro não é muito diferente daquele encontrado na Espanha e nos Estados Unidos.⁵ O problema se agrava ainda mais quando se estima que o governo brasileiro tenha um gasto estimado em mais de 1,1 bilhões de reais por ano com medicamentos quimioterápicos.¹⁴ Assim, a estruturação de uma rotina para administração de CYC via parenteral foi uma proposta para minimizar os erros e padronizar a prescrição ao alcance de todos os profissionais de saúde.

O esquema de administração de CYC levou em consideração os efeitos adversos mais frequentes, manejo de administração em caso de insuficiência renal e a sequência de administração dos medicamentos pré-QT, administração da CYC e medicamento pós-QT, incluindo-se para tanto a dose de todos os medicamentos utilizados, diluição e tempo de infusão.

Os principais manejos clínicos devido aos efeitos adversos da CYC incluíram a cistite hemorrágica, náusea e vômitos.¹⁵ A administração destes medicamentos corresponde ao que se define como sendo polifarmácia qualitativa.¹⁶ onde a administração de um medicamento é realizada para corrigir o efeito adverso de outro.

Diversos manejos clínicos foram propostos para evitar a cistite hemorrágica, dentre eles o aumento da hidratação da pessoa, administração de mesna e de furosemida.^{15; 17}

A mesna foi administrada para prevenção de cistite hemorrágica na dose de 60% da CYC, dividida em três doses, sendo 20% aos 15 minutos antes da CYC, 20% após a administração da CYC e 20% quatro ou oito horas depois da administração da CYC.¹⁸ A mesna diminui o depósito de acroleína na bexiga, causada pela CYC e dessa forma a cistite hemorrágica e câncer.^{18, 19}

Ainda com o objetivo de reduzir a exposição do aparelho urinário à acroleína, o paciente deve ser bem hidratado antes, durante e após a administração de CYC. Assim, no momento da internação do paciente, por meio de acesso venoso, administra-se um litro de expansor volêmico cristalóide soro fisiológico 0,9% durante uma hora.²⁰, sessenta minutos antes da administração da CYC.^{18; 19}

A CYC em si pode ser administrada em qualquer horário.⁴ A infusão de mesna por sua vez está condicionada à administração de CYC.¹⁸ A mesna pode ser administrada por via oral e parenteral (subcutânea e intravenosa)^{15; 18}.

A administração por oral de mesna tem como vantagem a comodidade posológica, porém apresenta entre as desvantagens maior frequência de náusea e vômitos.²¹ Outro fator limitante da administrada por via oral é a diminuição da biodisponibilidade quando se compara com a via parenteral devido ao metabolismo de primeira passagem, além da possível diminuição da absorção da mesna devido aos episódios frequentes de vômitos causado pela terapia com CYC.^{21; 22; 23} Considerando dentre os conceitos do uso racional de medicamentos, que está incluído o de reduzir os custos de terapia para o indivíduo e a sociedade, a administração da mesna via oral teria ainda como vantagem uma provável diminuição de custo devido ao menor tempo de ocupação do leito e redução da carga horária da equipe de enfermagem.²⁴

Ainda nesse contexto, outra possível desvantagem seria a não adesão da pessoa, não havendo assim, a certeza se o mesmo administrou ou não a última dose da mesna por via oral.²⁵

A vantagem da administração da mesna por via intravenosa é que a mesma não precisa de absorção (administração diretamente na veia) e seu início de ação é mais rápido quando comparado à administração por via oral.²⁶ A desvantagem da via parenteral é o aumento de risco de contaminação, erros de administração, diminuição da comodidade posológica e aumento da permanência da pessoa no hospital.^{23; 26} A administração combinada de mesna via intravenosa (primeira dose) associada às doses subsequentes por via oral mostraram equivalência terapêutica à administração de mesna apenas pela via intravenosa.²⁷

Contudo, a administração de mesna para prevenção da cistite hemorrágica em pacientes em uso de CYC em doses para tratamento de doenças reumáticas é controverso, podendo essa ser substituída por uma hidratação adequada, com seis litros do líquido por dia juntamente com o uso do diurético, ou com o uso de hidratação com volume de três litros/m² por dia.¹⁷

A furosemida foi administrada após o término da infusão da CYC, na dose de 20mg, com o objetivo de estimular a diurese, que em sinergismo com a mesna, diminuem a exposição do urotélio à ação de acroleína.¹⁵ A concentração máxima de furosemida é de 10mg/ml¹⁵ e sua administração deve ser feita em *bolus*, atingindo a concentração terapêutica de 10 mg/ml por minuto.¹⁵ A segunda dose de mesna (20% da dose de CYC) foi administrada no intervalo de 15 a 30 minutos depois do término da administração da CYC.^{16; 18}

A êmese e náusea são consideradas um efeito adverso comum na administração de quimioterápicos.¹⁶ Diversos esquemas de tratamento de quimioterapia incluem a CYC.²⁸ Nesse caso propriamente dito, a rotina foi proposta para o tratamento de doenças reumáticas. A náusea causada pela administração apenas da CYC (sem esquema terapêutico) é classificada como sendo náusea tardia.²⁹ Dessa forma não houve a necessidade de administração da ondansetrona para prevenir a náusea tardia.³⁰ Outro motivo para não se administrar a ondansetrona antes da CYC dá-se pela diminuição da eficácia da CYC.³¹

Essa diminuição de eficácia seria causada pela ondansetrona, um fármaco inibidor da CYP2B.³³ Isso porque a CYC é um pró-fármaco que precisa ser ativado pela CYP2B em 4-hidroxiciclofosfamida e aldofosfamida.³² São esses metabólitos que são transportados até o local de ação, onde sofre clivagem espontânea, produzindo mostarda de fosforamida, responsável por seus efeitos farmacológicos.^{22; 32}

Além disso, a dexametasona foi acrescentada como medicamentos antes da quimioterapia como profilático de choque anafilático e anti-emético.^{28; 32} Preferencialmente, a dexametasona deve ser administrada de forma que o pico da mesma coincida com o pico de corticosteroide fisiológico que ocorre normalmente as oito e as 16 horas do dia.²² O pico da concentração plasmática da dexametasona ocorre em 60 minutos e o início de ação em 30 minutos.³³ Logo a administração da dexametasona deve ser iniciada pela manhã, trinta minutos antes da administração da CYC,¹⁵ preferencialmente às 7:30 da manhã.²² No esquema de administração da rotina foi apresentada meia hora antes da CYC,¹⁵ baseada no início de ação da mesma, sendo o ideal que essa coincida com o tempo para alcance do pico plasmático²² para prevenir eventuais eventos adversos.⁸

Após a classificação da êmese causada pela CYC como tardia²⁹ e pela diminuição da eficácia da CYC quando se administra a ondansetrona antes da CYC³¹, a ondansetrona foi o

último medicamento utilizado como profilaxia da êmese causada pela CYC, via oral, na dose de 8mg,³⁴ com posologia de 6h e 14h ou 8h e 16 horas pós-QT.³⁴ Sua dose máxima não deve exceder 16mg pós-quimioterapia e o FDA (Food and Drug Administration) recomenda doses diárias de até 32mg.³⁵

Outros efeitos adversos importantes da CYC incluem a toxicidade hematológica e a insuficiência renal. A dose de CYC para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico incluindo aqueles pacientes com desordens neuropsiquiátricas, hematológicas, com estagio IV de nefrite lúpica e outras manifestações graves do lúpus eritematoso sistêmico é de 0.5—1 g/m² via intravenosa, mensalmente, com ajuste de dose quando houver toxicidade hematológica e insuficiência renal.¹⁸

A toxicidade hematológica é uma reação adversa medicamentosa classificada como séria devendo haver um monitoramento na contagem de plaquetas e do hematócrito.⁸ A série branca também pode ser afetada, incluindo a contagem de neutrófilos absolutos ou linfócitos. É necessário considerar um aumento da probabilidade de ocorrência de linfopenia quando se utiliza terapia associada de agentes alquilantes e glicocorticosteroides em altas doses.²⁸

Quanto ao ajuste de dose da CYC na insuficiência renal, só é feita em casos graves, clearance de creatinina abaixo de 10 ml/minuto. O esquema terapêutico da CYC deve ser modificado devendo a dose ser reduzida em 25% e suplementado em 50% após a diálise.²⁸

A diluição dos medicamentos utilizados na rotina de CYC foi realizada com o objetivo de manter a maior concentração possível do fármaco em sua forma não ionizada.²² Dessa forma dois parâmetros foram levados em consideração: a compatibilidade do medicamento no veículo (soro fisiológico, soro glicosado ou ringer lactato) e o tempo de estabilidade no mesmo, sendo dada a preferência para aquele cujo tempo de estabilidade fosse maior, de forma a garantir maior eficácia do tratamento.³⁶

Quando os medicamentos foram compatíveis e estáveis com o mesmo veículo, preferiu-se pela escolha do mesmo veículo, facilitando a administração por parte da equipe de enfermagem, evitando-se assim a ionização do fármaco.²²

CONCLUSÃO

A rotina foi um instrumento para o uso racional da CYC, e além dos aspectos de eficácia e segurança abordados, há ainda a possibilidade de diminuição do gasto hospitalar pelo uso racional de medicamentos uma vez que ao paciente receber o tratamento adequado, apresenta menos episódios de recidiva e conseqüentemente, menor necessidade de tratamentos complementares.

Além disso, no processo de elaboração da rotina, houve trabalho em equipe, envolvendo diferentes profissionais de saúde, incluindo médicos, farmacêuticos e enfermeiros, evidenciando assim, a importância da equipe multiprofissional.

REFERÊNCIAS

- ¹ SARAHBINGHAM, P. Renal toxicity of anti-rheumatic drugs. Disponível em: <
<http://oxfordmedicine.com/10.1093/med/9780199579655.001.0001/med-9780199579655-chapter-028>>.
- ² BOUMPAS, D. T. et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. **Lancet**, v. 340, n. 8822, p. 741-5, Sep 26 1992. ISSN 0140-6736 (Print)
0140-6736.
- ³ HAUBITZ, M. et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. **Arthritis Rheum**, v. 41, n. 10, p. 1835-44, Oct 1998. ISSN 0004-3591 (Print)
0004-3591.
- ⁴ ORTMANN, R. A.; KLIPPEL, J. H. Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus. **Rheum Dis Clin North Am**, v. 26, n. 2, p. 363-75, vii, May 2000. ISSN 0889-857X (Print)
0889-857X (Linking).
- ⁵ WANNMACHER, L. **Erros: evitar o evitável**. <http://portal.saude.gov.br>: OPAS. 2: 6 p. 2005.
- ⁶ MELO, L. R.; PEDREIRA, M. L. G. Erros de medicação em pediatria: análise da documentação de enfermagem no prontuário do paciente. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 58, p. 180-185, 2005. ISSN 0034-7167.
- ⁷ EDWARDS, I. R.; BIRIELL, C. Harmonisation in Pharmacovigilance. **Drug Safety**, v. 10, n. 2, 1994. ISSN 0114-5916. Disponível em: <
http://adisonline.com/drugsafety/Fulltext/1994/10020/Harmonisation_in_Pharmacovigilance.1.aspx>.
- ⁸ **ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING E2A** GROUP, I. E. W. 1994.
- ⁹ SCURR, J. H. et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. **The Lancet**, v. 357, n. 9267, p. 1485-1489, 5/12/ 2001. ISSN 0140-6736. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600046456>>.
- ¹⁰ **ANVISA RDC nº 136**. 2003.

- 11 MCEVOY, G. K. **AHFS drug information. Cyclophosphamide**: Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists: 948-52 p. 2004.
- 12 HARTWIG, S. C.; DENGEL, S. D.; SCHNEIDER, P. J. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. **Am J Hosp Pharm**, v. 48, n. 12, p. 2611-6, Dec 1991. ISSN 0002-9289 (Print)
- 0002-9289 (Linking).
- 13 OTERO LÓPEZ, M. J. Errores de medicación y gestión de riesgos. **Revista Española de Salud Pública**, v. 77, p. 527-540, 2003. ISSN 1135-5727.
- 14 (BRASIL), I. N. D. C. **A Situação do Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: 53 p. 2006.
- 15 TAMPA, F. **Clinical Pharmacology [database online]**. Gold Standard, Inc. 2013.
- 16 MEDEIROS-SOUZA, P. et al. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, p. 1049-1053, 2007. ISSN 0034-8910.
- 17 MONACH, P. A.; ARNOLD, L. M.; MERKEL, P. A. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: A data-driven review. **Arthritis & Rheumatism**, v. 62, n. 1, p. 9-21, 2010. ISSN 1529-0131. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/art.25061> >.
- 18 MARTIN-SUAREZ, I. et al. Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: effects of low dose intravenous cyclophosphamide. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 56, n. 8, p. 481-487, 1997. Disponível em: < <http://ard.bmj.com/content/56/8/481.abstract> >.
- 19 MEDEIROS, E. F. F. et al. Intervenção interdisciplinar enquanto estratégia para o Uso Racional de Medicamentos em idosos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, p. 3139-3149, 2011. ISSN 1413-8123.
- 20 RIVERS, E. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **N Engl J Med**, v. 345, n. 19, p. 1368-77, Nov 8 2001. ISSN 0028-4793 (Print)
- 0028-4793.
- 21 GOREN, M. P. Oral administration of mesna with ifosfamide. **Semin Oncol**, v. 23, n. 3 Suppl 6, p. 91-6, Jun 1996. ISSN 0093-7754 (Print)
- 0093-7754.

- ²² SILVA, P. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. ISBN 8527702835 9788527702836.
- ²³ MARKMAN, M. et al. Continuous subcutaneous administration of mesna to prevent ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis. **Semin Oncol**, v. 23, n. 3 Suppl 6, p. 97-8, Jun 1996. ISSN 0093-7754 (Print)
0093-7754.
- ²⁴ MOTA, D. M. et al. Uso racional de medicamentos: uma abordagem econômica para tomada de decisões. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 589-601, 2008. ISSN 1413-8123.
- ²⁵ LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. D. P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8, p. 775-782, 2003. ISSN 1413-8123.
- ²⁶ ANDRADE, E. D. D. **Terapêutica medicamentosa em odontologia : procedimentos clínicos e uso de medicamentos nas principais situações da prática odontológica**. São Paulo: Artes Médicas, 1998. ISBN 8574040223 9788574040226.
- ²⁷ SIU, L. L.; MOORE, M. J. Use of mesna to prevent ifosfamide-induced urotoxicity. **Support Care Cancer**, v. 6, n. 2, p. 144-54, Mar 1998. ISSN 0941-4355 (Print)
0941-4355.
- ²⁸ SAVARESE, D.; ZAND, J. **Droug information: Cyclophosphamide: Version 19.3. UpToDate**. 1992.
- ²⁹ JEONG, S. W. et al. The antiemetic effect of a novel tropisetron patch in anticancer agents-induced kaolin pica model using rats. In: (Ed.). **Environ Toxicol Pharmacol**. Netherlands, v.20, 2005. p.167-74. ISBN 1382-6689 (Print)
1382-6689 (Linking).
- ³⁰ ETLIK, O. et al. Comparison of the uroprotective efficacy of mesna and HBO treatments in cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. In: (Ed.). **J Urol**. United States, v.158, 1997. p.2296-9. ISBN 0022-5347 (Print)
0022-5347 (Linking).
- ³¹ CAGNONI, P. J. et al. Modification of the pharmacokinetics of high-dose cyclophosphamide and cisplatin. **Bone Marrow Transplant**, v. 24, n. 1, p. 1-4, Jul 1999. ISSN 0268-3369 (Print)
0268-3369.

- 32 GOODMAN, L. **Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Madrid: McGraw-Hill / Interamericana de España, S.A., 2001.
- 33 **UpToDate**. UpToDate in Waltham, MA: Denise S. Basow.
- 34 YARBORO, C. H. et al. Modified oral ondansetron regimen for cyclophosphamide-induced emesis in lupus nephritis. **Ann Pharmacother**, v. 30, n. 7-8, p. 752-5, Jul-Aug 1996. ISSN 1060-0280 (Print)
- 1060-0280 (Linking).
- 35 **ADMINISTRATION, U. S. F. A. D.** Ondansetron (Zofran) IV: Drug Safety Communication - QT prolongation. Silver Spring 2012. Disponível em: <
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm310219.htm?source=govdelivery>. >. Acesso em: 05/15.
- 36 SERIES, M. H. **Version 5.1**. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare.