



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA

KATHERINE DE SOUZA RODRIGUES

**ANÁLISE DO USO DE INTERFERONA EM PACIENTES COM NEOPLASIAS NÃO-
HEMATOLÓGICAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

Ceilândia, DF
2014

KATHERINE DE SOUZA RODRIGUES

**ANÁLISE DO USO DE INTERFERONA EM PACIENTES COM NEOPLASIAS NÃO-
HEMATOLÓGICAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

Monografia de Conclusão de Curso
apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Farmacêutico, na
Universidade de Brasília, Faculdade de
Ceilândia.

Orientador: Prof. Diêgo Madureira de Oliveira

Ceilândia, DF

2014

KATHERINE DE SOUZA RODRIGUES

**ANÁLISE DO USO DE INTERFERONA EM PACIENTES COM NEOPLASIAS NÃO-
HEMATOLÓGICAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof. Diêgo Madureira de Oliveira
(FCE/Universidade de Brasília)

Profa. Emília Vitória da Silva
(FCE/Universidade de Brasília)

Profa. Dayani Galato
(FCE/Universidade de Brasília)

Ceilândia, DF

2014

AGRADECIMENTOS

Ao ingressar na faculdade imaginei que passaria por muitas dificuldades e, em parte, isso foi verdade. Mas digo que foram os melhores anos que vivi até hoje. Em meio a madrugadas em claro, estresse com trabalhos, desespero com provas e relatórios, Deus sempre esteve ao meu lado concedendo tudo o que precisava. Por isso, começo agradecendo a Ele pelo seu imenso amor e carinho, por cuidar de cada mínimo detalhe e nunca me desamparar.

Aos meus pais, que me proporcionaram a base para tudo que sou hoje. Obrigada por cada oração, pela confiança, por sonharem comigo, pela estimulação, por cada chocolate quente nas horas de desespero com os trabalhos, por cada mimo... e principalmente, obrigada por todo o amor que depositaram na vida. Vocês são os meus maiores tesouros.

Aos meus irmãos, que são extraordinariamente engraçados, que não permitiram que o desânimo me encontrasse nem após passar uma noite em claro.

Aos meus familiares, que são mui amáveis e sempre torceram pelo meu sucesso, obrigada pela força, pelas orações e pelo cuidado.

Aos meus amigos, que são como irmãos, que fazem da minha vida algo muito mais divertido. Obrigada por não me deixar esquecer que havia uma vida fora dos portões da universidade. Cada passeio ou até mesmo um programa caseiro que me proporcionaram colaborou para minha sanidade em meio ao caos com os estudos.

Agradeço também aos amigos e colegas que ganhei durante a graduação, e aos professores, que juntos me proporcionaram grandes ensinamentos que levarei para toda a vida. Em especial, agradeço a Isabela, Felipe, Amanda, Alan, Khemily, Luíma, Jéssica, Lorena, Sara e Anna Catarina. Vocês fizeram de cada aula, almoço, trabalho, estudo, viagem e passeio algo singular.

E por último, agradeço principalmente ao meu orientador, Diêgo. Se meus colegas de graduação tem motivos para reclamar de seus orientadores, fico feliz de dizer que desconheço motivos para tal atitude em relação a você. Obrigada por abraçar a minha causa como se fosse a sua, por se dedicar de uma maneira exemplar. Que Deus te recompense por todo apoio que me ofereceu.

A todos vocês o meu eterno agradecimento. Vejo o cuidado de Deus comigo ao colocar cada um na minha vida, por isso dedico esta vitória a vocês, pessoas que tanto amo!

Resumo

RODRIGUES, K.S. **Análise do uso de interferona em pacientes oncológicos no Hospital Universitário de Brasília**. Monografia (Graduação) – Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

A partir do século XX, a oncologia pôde entender o câncer e avançar no desenvolvimento de técnicas para seu tratamento. Uma dessas técnicas, a imunoterapia, utiliza fatores do sistema imunológico para combater essa doença. Dentre os imunoterápicos não-específicos mais utilizados na prática clínica estão os interferonas. O objetivo da presente trabalho foi avaliar o uso de interferona na terapia de pacientes com neoplasias não-hematológicas no HUB, principalmente para comparar a indicação clínica do tratamento dos pacientes com a indicação clínica apontada na literatura especializada, a fim de identificar a prática da prescrição baseada em evidências científicas. Este trabalho foi conduzido por meio de uma série de casos, em que a população de estudo foi constituída por pacientes oncológicos do CACON-HUB, atendidos entre Janeiro de 2012 a Janeiro de 2014 e que fizeram tratamento com interferona. Ao todo, foram constatados 4 pacientes que fizeram uso de interferona nesse intervalo de tempo, porém, apenas 3 foram incluídos no estudo, porque o quarto caso entrou no critério de exclusão por ser paciente da hematologia (clínica médica), e não do CACON. Das 3 terapias com alfainterferona 2a, duas foram realizadas com o de 9 MUI SC e uma com 3 MUI IM. O uso de interferona, apesar de ter indicação para os casos estudados, está de diferentes maneiras, em desacordo com as abordagens terapêuticas indicadas para cada situação. Seja por dose sem eficácia, período de tratamento pequeno ou utilização em fase incorreta, foram observadas inconsistências com relação a protocolos e diretrizes analisadas.

Palavras-chave: interferona, câncer, imunoterapia, uso racional de medicamentos.

Abstract

RODRIGUES, K.S. **Analysis of the use of interferon in cancer patients at the Hospital Universitário de Brasília**. Monograph (Graduation) – Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

From the twentieth century, oncology could understand cancer and advance the development of techniques for its treatment. One such technique, immunotherapy, use factors of the immune system to fight the disease. Among the non - specific immunotherapeutic the most used in clinical practice are the interferons. The objective of this study was to evaluate the use of interferon in patients with non-hematologic cancer at the HUB therapy, mainly to compare the clinical indication for treatment of patients with clinical indication pointing in the literature in order to identify the prescribing practice based on scientific evidence. This study was performed through a serie of cases in which the study population was comprised of oncology patients CACON - HUB, treated between January 2012 to January 2014 and who had been treated with interferon. At all, 4 patients using interferon were found in the interval; however, only 3 were included in the study, because the fourth case entered an exclusion criterion for being patient hematology (internal medicine), and not the CACON. From 3 of therapies with interferon alpha 2a, two of them were conducted with 9 MUI subcutaneously and intramuscularly with 3 MUI . The uses of interferon, despite having indicated in the cases studied, are in different ways, at odds with the proposed therapeutic approaches for each situation. Per dose ineffective, small period of use or incorrect treatment phase, inconsistencies with respect to protocols and guidelines analyzed were observed.

Keywords: interferon, cancer, immunotherapy, rational use of medicines.

Lista de Abreviaturas e Siglas

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ALT – Alanina Aminotransferase
AST – Aspartato Aminotransferase
CACON – Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
DNA – Ácido Desoxirribonucléico
FDA – *Food And Drug Administration*
FTN – Formulário Terapêutico Nacional
HUB – Hospital Universitário De Brasília
HBV – Vírus da Hepatite B
HCV – Vírus da Hepatite C
HPV – Papilomavírus humano
INCA – Instituto Nacional Do Câncer
INFAR1 – Receptor 1 de Alfa Interferona/Beta
IM – Intramuscular
JAK-STAT – *Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription*
LCM – Leucemia Mieloide Crônica
MHC – Complexo principal de histocompatibilidade
MUI – Milhões De Unidade Internacionais
NK – Natural Killer
OMS – Organização Mundial Da Saúde
PEGa – Alfa peginterferona
RNA – Ácido Ribonucléico
RENAME – Relação Nacional De Medicamentos Essenciais
SC - Subcutânea
SNC – Sistema Nervoso Central
SUS – Sistema Único De Saúde
TSH – Hormônio Estimulante da Tireóide
URM - Uso Racional De Medicamentos

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 – Receptores de alfainterferona e betainterferona.....	29
Figura 2 – Mecanismo de ação da interferona.....	30
Gráfico 1 – Principais locais de metástases no câncer renal.....	57
Gráfico 2 – Novos casos de câncer por sexo no Brasil e no DF.....	70

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Estimativa de novos casos de neoplasias malignas no Brasil para 2014.....	18
Tabela 2 – Tipos de interferona.....	29
Tabela 3 – Pacientes atendidos na quimioterapia no CACON/HUB.....	54
Tabela 4 – Dados sobre os pacientes do CACON/HUB que utilizaram alfainterferona 2a entre janeiro de 2012 a janeiro de 2014.....	54
Tabela 5 – Preço da alfainterferona 2a.....	75
Quadro 1 – Classificação de tumores.....	13
Quadro 2 – Indicações das interferonas.....	32
Quadro 3 – Especificações dos fabricantes relacionadas ao uso de interferona.....	35
Quadro 4 – Ocorrência de efeitos adversos com o uso de betaINF, por local de origem.....	40
Quadro 5 – Preço da interferona por fabricante.....	46
Quadro 6 – Observações sobre as informações analisadas no prontuário dos pacientes 1, 2 e 3.....	55
Quadro 7 – Medicamentos não-oncológicos utilizados pelo paciente 2.....	65
Quadro 8 – Estrutura da prescrição de medicamentos conforme administração por via intramuscular ou subcutânea.....	73

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	12
1.1. Câncer.....	13
1.1.1. Conceitos, classificações e diagnóstico.....	13
1.1.2. Epidemiologia.....	16
1.1.3. Tratamentos.....	18
1.1.3.1. Cirurgia.....	18
1.1.3.2. Quimioterapia.....	20
1.1.3.3. Radioterapia.....	21
1.1.3.4. Iodoterapia.....	24
1.1.3.5. Terapia hormonal.....	24
1.1.3.6. Vacinas.....	25
1.1.3.7. Transplante de medula óssea.....	27
1.2. Interferona.....	28
1.2.1. Alfainterferona	31
1.2.1.1. Alfainterferona 2a.....	32
1.2.1.2. Alfainterferona 2b.....	32
1.2.1.3. Interferona 1 alfaconA.....	33
1.2.1.4. Alfainterferona n3.....	33
1.2.1.5. Alfainterferona, multi subtipo.....	33
1.2.1.6. Alfapeginterferona.....	33
1.2.1.7. Precauções e contra-indicações.....	34
1.2.2. Betainterferona.....	38
1.2.2.1. Betainterferona 1a.....	39
1.2.2.2. Betainterferona 1b.....	39
1.2.2.3. Reações adversas.....	40
1.2.3. Gamainterferona 1b.....	41
1.2.3.1. Reações adversas.....	42
1.3. Tratamento de câncer no Brasil.....	42
1.3.1. Interferona no Brasil.....	45
1.4. Uso racional de medicamentos.....	46
2. JUSTIFICATIVA.....	48
3. OBJETIVOS.....	49

3.1. Objetivo geral.....	49
3.2. Objetivos específicos.....	49
4. METODOLOGIA.....	50
5. RESULTADOS.....	52
5.1. Série de casos.....	52
5.2. Informações gerais.....	53
5.3. Informações nos prontuários.....	54
5.4. Uso da inteferona.....	56
6. DISCUSSÃO.....	57
6.1. Série de casos.....	57
6.2. Informações gerais.....	69
6.3. Informações nos prontuários.....	72
6.4. Uso da interferona.....	74
7. CONCLUSÃO.....	77
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	79

1- Introdução e Revisão Bibliográfica

A neoplasia é o crescimento descontrolado e disseminado de células, que pode afetar quase qualquer parte do corpo. Muitas vezes pode ocorrer a invasão de tecidos circundantes, facilitando a metástase para locais distantes, o que caracteriza o câncer (WHO, 2013).

As causas de câncer são variadas e podem ser externas ou internas ao organismo, estando ambas inter-relacionadas. As causas externas relacionam-se ao meio ambiente e aos hábitos próprios de um ambiente social e cultural. As causas internas são mutações aleatórias e predisposições genéticas ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Esses fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células normais. O envelhecimento traz mudanças nas células que aumentam a sua suscetibilidade à transformação maligna (INCA, 2013).

Muitos tipos de câncer podem ser prevenidos, evitando-se a exposição a fatores de risco comuns. Além disso, uma percentagem significativa de tipos de cânceres podem ser curados, especialmente se forem detectados precocemente (WHO, 2013).

A partir do século XX, a oncologia pôde entender o câncer e avançar no desenvolvimento de técnicas para seu tratamento, como cirurgia, radioterapia, quimioterapia, medicina nuclear e imunoterapia (GIACOMINI, 2009).

A imunoterapia é o tratamento que utiliza fatores do sistema imunológico para combater doenças. Atualmente, diversos tipos de imunoterapias estão sob estudo; dentre elas destacam-se: as que têm como alvo apenas um tipo celular ou antígeno (específicas); as não-específicas, que estimulam todo o sistema imune, com a possibilidade de serem usadas juntamente com outros tratamentos para aumentar a ofensiva ao câncer (adjuvantes); as terapias alvo com a marcação de um tipo celular com danos minimizados às outras células; a imunoterapia com anticorpos monoclonais; e as vacinas contra o câncer (ACS, 2009).

Dentre os imunoterápicos não-específicos mais utilizados na prática clínica estão os interferonas. Estes constituem um grupo de proteínas imunoreguladoras que aumentam a capacidade dos macrófagos de destruir células tumorais, vírus e bactérias. Tais imunoterápicos podem ser usados tanto em pacientes com neoplasias do tecido hematopoiético (leucemia mielóide crônica, tricoleucemia) como naqueles com tumores sólidos (sarcoma de Kaposi, melanoma maligno e carcinoma

renal), desde que atendam os requisitos de indicação clínica para o tratamento (ITI, 2000).

1.1 Câncer

1.1.1. Conceito, classificação e diagnóstico

O corpo humano é composto de trilhões de células vivas. Normalmente, estas células crescem, dividem-se para dar origem a novas células e morrem de uma forma ordenada. Durante os primeiros anos de vida de uma pessoa, as células normais se dividem mais rapidamente para permitir que o indivíduo possa se desenvolver. Após atingir a fase adulta, a maioria das células se dividem apenas para substituir células velhas, danificadas ou que morreram. Quando a divisão celular foge desse padrão tem-se uma condição patológica, como é o caso do câncer. As células normais se tornam cancerosas porque sofreram algum dano no DNA (ácido desoxirribonucléico). Em uma célula normal, quando o DNA é danificado as células estimulam o reparo ou promovem a morte celular. Em células cancerosas, o DNA danificado não é reparado, e a célula não morre - continua a crescer e formar novas células, anormais (ACS, 2014).

As neoplasias correspondem às formas de crescimento não-controladas e, na prática, são chamadas de “tumores”. A palavra tumor tem um significado mais amplo na prática, representando um aumento de volume dos tecidos. Define-se a neoplasia como sendo uma proliferação anormal de tecido que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo, tendendo à autonomia e à perpetuação, com efeitos agressivos sobre o hospedeiro (INCA, 2008).

Várias classificações foram propostas para as neoplasias. A classificação mais utilizada leva em consideração dois aspectos básicos: o comportamento biológico e a histogênese. De acordo com o comportamento biológico, os tumores são divididos em benignos e malignos. Quando não é possível classificar entre os dois, adota-se o nome de tumores limítrofes ou borderline (INCA, 2008). Os critérios que permitem estabelecer com segurança a classificação são, na maioria dos casos, morfológicos (Quadro 1):

Quadro 1 – Classificação de tumores

	BENIGNOS	MALIGNOS
Encapsulação	Geralmente não têm cápsulas verdadeiras, e sim	O crescimento rápido, desordenado e infiltrativo do

	pseudocápsulas fibrosas que se formam em decorrência da compressão dos tecidos vizinhos pelo crescimento lento e expansivo do tecido tumoral.	tecido não permite a formação das pseudocápsulas.
Crescimento	Frequentemente exibem crescimento lento e expansivo, possuindo um estroma adequado, com um bom suprimento vascular, raramente mostrando necrose e hemorragia.	Pela rapidez e desorganização no crescimento, pelo caráter infiltrativo e pelo alto índice de multiplicação celular, geralmente apresentam uma desproporção muito grande entre o parênquima tumoral e o estroma vascularizado.
Morfologia	As células parenquimatosas são bem diferenciadas e reproduzem o aspecto das células do tecido original. Raramente observam-se atipias.	Apresentam menores graus de diferenciação e, conseqüentemente, não reproduzem as características dos tecidos que as originaram.
Mitoses	As figuras de mitose são raras e todas têm aspecto típico.	São vistas em maior número e podem ter aspecto atípico.
Antigenicidade	Não apresentam a capacidade de produzir antígenos.	Apresentam antígenos, permitindo a identificação de alguns antígenos tumorais.
Metástase	Não apresentam a capacidade de realizar metástase.	Têm capacidade de invasão e disseminação (metástase).

Fonte: Adaptado de INCA, 2008.

Quando detectado precocemente, enquanto ainda é pequeno e é menos provável que tenham realizado metástase, um tumor é geralmente mais susceptível ao tratamento. Isso muitas vezes significa uma melhor chance de cura, especialmente se o câncer puder ser removido com cirurgia. Por isso, deve-se ficar atento aos sintomas. O problema é que a maioria dos sintomas são comuns e são mais provavelmente causados por outra doença que não o câncer. Os sintomas podem parecer irrelevantes, especialmente se há uma causa óbvia ou o problema só dura um curto período de tempo (ACS, 2012a).

Segundo ROBBINS et al (ROBBINS et al, 2005a) o diagnóstico do câncer é realizado através de acompanhamento clínico e laboratorial. Os sinais e sintomas que aparecem no indivíduo estão relacionados a:

- localização e pressão sobre as estruturas adjacentes;
- atividade funcional alterada (síntese de substâncias);

- sangramento e infecções secundárias quando ulceram através de estruturas adjacentes naturais;
- início de sintomas agudos provocados tanto pela sua ruptura como infarto.

Sintomas constitucionais como anorexia, emagrecimento, astenia e febre podem ocorrer na evolução clínica de vários tipos de tumores. Outras manifestações como as dolorosas, infecciosas e psicológicas também são comumente encontradas (INCA, 2014a). Os pacientes portadores de câncer apresentam uma perda progressiva de gordura e de massa corporal acompanhada por uma fraqueza profunda, anorexia e anemia - síndrome denominada de caquexia (ROBBINS et al,2005a).

Manifestações específicas dos órgãos podem ter causas múltiplas. Por exemplo, o acometimento dos ossos pode ser devido a tumor originado no próprio osso, a tumor metastático ou a alterações ósseas paraneoplásicas. Como problemas específicos, podemos citar alterações: ósseas, gastrintestinais, pulmonares, renais, hematológicas, cutâneas, urológicas, cardiovasculares, musculares, serosas e neurológicas (INCA, 2014a).

As síndromes paraneoplásicas são raras e, quando ocorrem, geralmente acompanham tumores de pulmão, mama, ovário e retroperitônio. Podem se manifestar de maneiras diversas, acometendo principalmente os sistemas neuromuscular, vascular, ósseo, articular e glandular. Relacionam-se com a produção, pelo tumor maligno, de substâncias biologicamente ativas e podem preceder, até em anos, a fase clínica do tumor. É importante ressaltar que a síndrome paraneoplásica é fator agravante do prognóstico e que seu controle depende do controle do tumor. Entre as síndromes Hormonais Paraneoplásicas mais comuns, estão: hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing, hipoglicemia, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, hipertiroidismo e ginecomastia (ROBBINS et al,2005a e INCA, 2014a).

A emergência oncológica pode ser a primeira manifestação do câncer, podendo surgir no curso de um tumor já diagnosticado ou pode, ainda, constituir-se em complicação do tratamento (como ocorre com a síndrome da lise tumoral). Qualquer que seja o caso é imprescindível que o diagnóstico e o tratamento ocorram prontamente, pois o seu retardo pode acarretar a morte ou dano irreparável (como a paraplegia em caso de compressão da medula espinhal). Como emergências oncológicas, temos: Síndrome de compressão da veia cava superior, compressão da

medula espinhal, hipercalcemia, hiperuricemia, síndrome da lise tumoral, acidose láctica, obstrução, perfuração e hemorragia (INCA, 2014a).

Para ROBBINS et al (ROBBINS et al, 2005a), diante da complexidade das manifestações clínicas do câncer, é necessário que o processo de diagnóstico seja conduzido ordenada e objetivamente. Esse processo pode incluir:

- métodos histológicos e citológicos: excisão ou biópsia, aspiração com agulha e esfregaços para citologia.
- imuno-histoquímica: utiliza anticorpos monoclonais para a identificação de produtos celulares ou de marcadores de superfície. A técnica é utilizada para categorização de tumores malignos indiferenciados, categorização das leucemias e linfomas, determinação do local de origem dos tumores metastáticos e detecção de moléculas com significado terapêutico ou prognóstico.
- diagnóstico molecular: para diferenciação de neoplasmas malignos, prognóstico de neoplasmas malignos, detecção da doença residual mínima (presença mínima ou recidiva da doença), predisposição hereditária ao câncer, análise de microarranjo do DNA e proteomas.
- citometria de fluxo: mede rápida e quantitativamente diversas características celulares individuais, como antígenos de membrana e o conteúdo do DNA das células do tumor. Utilizada na classificação das leucemias e linfomas e no prognóstico de diversos tipos de câncer.
- marcadores tumorais: utilizados para confirmar diagnóstico e determinar a resposta ao tratamento e na indicação da recidiva durante o período de acompanhamento.

1.1.2. Epidemiologia

O Brasil vem sofrendo mudanças em seu perfil demográfico, consequência, entre outros fatores, do processo de urbanização populacional, da industrialização e dos avanços da ciência e da tecnologia. A essas novas características da sociedade brasileira, unem-se os novos estilos de vida e a exposição, ainda mais intensa, a fatores de risco próprios do mundo contemporâneo. Sabemos que o câncer se dá por condições multifatoriais. Esses fatores causais podem agir em conjunto ou em sequência para iniciar ou promover o câncer (BRASIL, 2014b).

O desenvolvimento da maioria dos cânceres requer múltiplas etapas que ocorrem ao longo de muitos anos. Assim, alguns tipos de câncer podem ser evitados pela eliminação da exposição aos fatores determinantes. Se o potencial de

malignidade for detectado antes de as células tornarem-se malignas, ou numa fase inicial da doença, tem-se uma condição mais favorável para seu tratamento e, conseqüentemente, para sua cura.

A prevenção e o controle do câncer precisam adquirir o mesmo foco e a mesma atenção que a área de serviços assistenciais, pois o crescente aumento do número de casos novos fará com que não haja recursos suficientes para dar conta das necessidades de diagnóstico, tratamento e acompanhamento. A consequência serão mortes prematuras e desnecessárias (BRASIL, 2014b).

Em 2030, a carga global será de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer, em consequência do crescimento e do envelhecimento da população, bem como da redução na mortalidade infantil e nas mortes por doenças infecciosas em países em desenvolvimento (BRASIL, 2014b).

A OMS divulgou em 2012 dados importantes e alarmantes sobre o câncer. As doenças por câncer estariam entre as principais causas de morte no mundo, sendo responsável por 8,2 milhões de mortes em 2012. O câncer de pulmão, fígado, estômago, colorretal e de mama são os que mais causam mortes por câncer a cada ano. Cerca de 30% das mortes por câncer são devidos aos cinco principais riscos comportamentais e dietéticos: índice de massa corporal elevado, baixa ingestão de frutas e legumes, falta de atividade física, tabagismo e uso de álcool, sendo que o uso do tabaco é o fator de risco mais importante para o câncer, causando mais de 20% das mortes por câncer globais e cerca de 70% das mortes globais de câncer de pulmão. O câncer causado por infecções virais, como HBV/HCV e HPV é responsável por até 20% das mortes por câncer em países de renda baixa e média. Mais de 60% do total de casos novos anuais do mundo ocorrem na África, Ásia e América Central e do Sul. Estas regiões são responsáveis por 70% das mortes por câncer no mundo (WHO, 2014).

No Brasil, a estimativa para o ano de 2014, que será válida também para o ano de 2015, aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema do câncer no país. O câncer de pele do tipo não melanoma será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata, mama feminina, cólon e reto, pulmão, estômago e colo do útero (Tabela 1). Sem considerar os casos de câncer de pele não melanoma, estimam-se 395 mil casos novos de câncer, 204 mil para o sexo masculino e 190 mil para sexo feminino. Em homens, os

tipos mais incidentes serão os cânceres de próstata, pulmão, cólon e reto, estômago e cavidade oral; e, nas mulheres, os de mama, cólon e reto, colo do útero, pulmão e glândula tireoide (BRASIL, 2014b).

Tabela 1 – Estimativa de novos casos de neoplasias malignas no Brasil para 2014

Neoplasia Maligna	Casos	Taxa Bruta*
Câncer de pele (não melanoma)	182.000	100,75
Próstata	69.000	70,42
Mama feminina	57.000	56,09
Cólon e reto	33.000	32,68
Pulmão	27.000	27,54
Estômago	20.000	20,60
Colo do útero	15.000	15,33

*Incidência por 100 mil habitantes Fonte: adaptado de MS (BRASIL, 2014b).

É incontestável que o câncer é hoje, no Brasil, um problema de saúde pública, cujo controle e prevenção deverão ser priorizados em todas as regiões, desde as mais desenvolvidas – cultural, social e economicamente – àquelas com maiores índices de desigualdade. As abordagens orientadas para enfrentar esse problema de saúde são, necessariamente, múltiplas, incluindo: ações de educação para saúde em todos os níveis da sociedade; prevenção orientada para indivíduos e grupos; geração de opinião pública; apoio e estímulo à formulação de legislação específica para o enfrentamento de fatores de risco relacionados à doença; e fortalecimento de ações em escolas e ambientes de trabalho.

1.1.3. Tratamentos

O tratamento do câncer pode ser feito através de diversas estratégias, e pode ser realizado como monoterapia ou em associação. Em muitos casos, é necessário combinar mais de uma modalidade. O melhor tratamento será estabelecido a critério do médico e paciente, a partir do seu quadro clínico e do tipo de câncer.

1.1.3.1. Cirurgia

O tratamento cirúrgico do câncer é uma das opções no tratamento oncológico, que pode ser aplicado com duas finalidades: curativa ou paliativa. O tratamento cirúrgico é considerado curativo quando indicado nos casos iniciais dos tumores sólidos, nestes casos o tumor é removido com margem de segurança. Já o

tratamento cirúrgico paliativo tem a finalidade de reduzir a população de células tumorais ou de controlar sintomas que colocam em risco a vida do paciente ou comprometem sua qualidade de vida (IBCC, 2014b). Além da utilização para tratamento, esta técnica é principalmente utilizada na identificação do tumor (para realização da biópsia).

Durante as últimas décadas do século XX, cirurgiões desenvolveram técnicas especializadas na diminuição da quantidade de tecido normal removido durante a cirurgia. Além disso, progressos nas técnicas de ultra-som, tomografia computadorizada, ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons, reduziram o número de cirurgias exploratórias. Essas técnicas levam a condutas de tratamento menos agressivas (GIACOMINI, 2009).

A tomografia computadorizada e ultra-som podem também ser utilizados para guiar as agulhas de biópsia em tumores. A tecnologia hoje permite que instrumentos com fibra óptica e câmeras de vídeo em miniatura proporcionem a visualização das partes internas do corpo humano, fazendo com que cirurgiões operem utilizando instrumentos cirúrgicos especiais através de tubos estreitos colocadas em pequenos cortes na pele. A criocirurgia usa spray de nitrogênio líquido ou uma sonda muito fria para congelar e matar as células anormais. Os lasers podem ser utilizados para cortar o tecido (substituindo um bisturi) ou para vaporizar (queimar e destruir) câncer do colo do útero, da laringe, fígado, reto, pele e outros órgãos. A ablação por radiofrequência transmite ondas de rádio para uma pequena antena colocada no tumor para matar células cancerosas por aquecimento (ACS, 2012b).

Atualmente, desenvolveu-se a cirurgia robótica, que, como o próprio nome indica, é realizada por meio de um robô. Ao ser manipulado pelo cirurgião, que o comanda através de projeções em terceira dimensão (imagens 3D) e controles manuais, torna-se possível fazer procedimentos em áreas de difícil acesso. Contudo, a cirurgia robótica é cara e requer treinamento especializado, estando disponível somente em centros de referência internacionais (ACS, 2012b).

A cirurgia não é considerada apenas um meio de tratamento para essa doença. No caso de pacientes que possuem uma predisposição genética a um determinado tipo de câncer, poderá ser recomendada a cirurgia para a prevenção do desenvolvimento desta neoplasia no tecido ou órgão passível de ser afetado, ou seja, uma cirurgia profilática (GIACOMINI, 2009).

1.1.3.2. Quimioterapia

O termo quimioterapia descreve o uso de substâncias químicas sintéticas para destruir agentes infecciosos ou para destruir ou inibir o crescimento de células cancerosas. Essas substâncias são designadas para serem tóxicas ao organismo patogênico (ou às células cancerosas), porém inócuas ao hospedeiro. No caso de organismos patogênicos essa função é realizada corretamente. Entretanto, no caso do câncer, as células são semelhantes às normais do hospedeiro, o que dificulta a ação de toxicidade seletiva. Para encontrar agentes que afetem somente patógenos ou o câncer, é necessário que se encontrem diferenças bioquímicas qualitativas ou quantitativas entre eles e as células normais (RANG e DALE, 2008a).

A quimioterapia pode ser usada como monoterapia ou associada a outras formas de terapia. Recentemente, o foco desse tratamento contra o câncer foi ampliado para incluir, assim como fármacos citotóxicos convencionais (atuam em todas as células, porém apresentam pequena margem de seletividade para células cancerosas), fármacos que afetam tanto a regulação hormonal do crescimento do tumor quanto o controle do ciclo celular defeituoso (RANG e DALE, 2008b).

Embora a diversidade de suas aplicações tenha sido ampliada, as categorias de fármacos antineoplásicos apresentam um índice terapêutico estreito e maior potencial de causar efeitos colaterais adversos (GOODMAN e GILMAN, 2010).

Os quimioterápicos acarretam danos maiores às células malignas interferindo na mitose, já que possuem uma rápida divisão, bloqueando-as. O principal meio de sua administração é por via oral ou intravenosa (BRASIL, 1993).

Estas drogas foram classificadas conforme sua atuação sobre o ciclo celular e operam da seguinte forma (GIACOMINI, 2009):

- ciclo-inespecíficas: atuam nas células que podem ou não estar no ciclo proliferativo;
- ciclo-específicas: agem somente nas células que estão em proliferação; e
- fase-específicas: agem em determinadas fases do ciclo celular, como por exemplo, o metotrexano na fase S, o etoposídeo na fase G2 e a vincristina na fase M.

Atualmente, existem mais de 50 tipos de compostos quimioterápicos neoplásicos divididos em agentes alquilantes, antimetabólitos, alcalóides e terpenóides, inibidores mitóticos, antibióticos anti-tumorais, inibidores da topoisomerase, dentre outros (BRASIL, 1993 e GIACOMINI, 2009).

Empregada juntamente com outros tratamentos como cirurgia, radioterapia, terapia hormonal, biológica e imunoterapias, a quimioterapia antineoplásica é classificada em quatro tipos, de acordo com sua finalidade. A primeira é a curativa, usada com o objetivo de controlar totalmente o tumor; seguida pela adjuvante adotada após a cirurgia curativa, com o objetivo de eliminar as células malignas residuais, diminuindo a incidência de metástase. O terceiro tipo é a neoadjuvante ou prévia, realizada com a intenção de reduzir o tamanho do tumor, complementada pela cirurgia ou radioterapia; e por fim a paliativa, cuja intenção é melhorar a qualidade de sobrevivência do paciente, sem prever-se um desfecho curativo (GIACOMINI, 2009). A escolha do tratamento quimioterápico é baseada no tipo de câncer, localização, aspectos microscópicos e a finalidade do tratamento.

A quimioterapia também traz efeitos negativos às células normais, ainda que estas possuam mecanismos de reparos. A maioria desses agentes químicos age como antiproliferativo, causando dano ao DNA, inibindo a apoptose, e afetam também as células normais de divisão rápida, por isso podem causar diminuição da produção de células sanguíneas (mielossupressão), queda de cabelo (alopecia), náuseas, vômitos, esterilidade e teratogenicidade, além de prejudicar a cicatrização, deprimir o crescimento celular e provocar inflamações na mucosa intestinal (mucosite) (RANG e DALE, 2008b). Devido aos fortes efeitos adversos, vários medicamentos são utilizados em associação ou após tratamento com os quimioterápicos para diminuir esses efeitos, como antiêméticos e fatores de crescimento.

1.1.3.3. Radioterapia

A radioterapia é um método capaz de destruir células tumorais, empregando feixe de radiações ionizantes. Uma dose pré-calculada de radiação é aplicada, por determinado período de tempo, a um volume de tecido que engloba o tumor, buscando erradicar todas as células tumorais, com o menor dano possível às células normais circunvizinhas, à custa das quais se fará a regeneração da área irradiada (IBCC, 2014a).

As radiações ionizantes são eletromagnéticas ou corpusculares e carregam energia. Ao interagirem com os tecidos, dão origem a elétrons rápidos que ionizam o meio e criam efeitos químicos como a hidrólise da água e a ruptura das cadeias de DNA. A morte celular pode ocorrer então por variados mecanismos, desde a

inativação de sistemas vitais para a célula até sua incapacidade de reprodução (INCA, 2014d).

Para que o efeito biológico atinja maior número de células neoplásicas e a tolerância dos tecidos normais seja respeitada, a dose total de radiação a ser administrada é habitualmente fracionada em doses diárias iguais, quando se usa a terapia externa. Por ser um método de tratamento local e/ou regional, pode ser indicada de forma exclusiva ou associada aos outros métodos terapêuticos. Em combinação com a cirurgia, poderá ser pré-, per- ou pós-operatória. Também pode ser indicada antes, durante ou logo após a quimioterapia (INCA, 2014d).

A radioterapia pode ser radical (ou curativa), quando se busca a cura total do tumor; remissiva, quando o objetivo é apenas a redução tumoral; profilática, quando se trata a doença em fase subclínica, isto é, não há volume tumoral presente, mas possíveis células neoplásicas dispersas; paliativa, quando se busca a remissão de sintomas tais como dor intensa, sangramento e compressão de órgãos; e ablativa, quando se administra a radiação para suprimir a função de um órgão, como, por exemplo, o ovário, para se obter a castração actínica (INCA, 2014d).

Os tipos de radioterapia disponíveis:

- radioterapia conformacional (CRT, conformal radiation therapy): usa imagens de tomografia computadorizada para localizar precisamente o câncer em três dimensões; os feixes de radiação emitidos são então compatíveis com o formato do tumor e transmitidos a ele de diversas direções (ACS, 2012b).
- radioterapia de intensidade modulada: é semelhante à CRT, no entanto a intensidade dos feixes pode ser ajustada atingindo em menores quantidades tecidos normais enquanto chega ao câncer com altas dosagens (ACS, 2012b).
- radioterapia com feixe de prótons conformacional: compartilha a mesma técnica que a CRT, porém, ao invés de raio-X, são usado feixes de prótons uma vez que estes causam menos danos aos tecidos enquanto os atravessam e são muito efetivos em matar células no final de seu caminho, diminuindo os efeitos secundários nos tecidos normais ao redor (ACS, 2012b).
- radioterapia estereotáxica: é administrada uma fração de alta e precisa dosagem de radiação em um tumor definido radiograficamente e com sua localização devidamente mapeada. A técnica é aplicada em tumores e doenças benignas no cérebro, além de outras regiões da cabeça e do pescoço (MACMILAN, 2012).

- radioterapia intra-operatória (IORT, intraoperavite radiontherapy): transmite a radiação no momento da cirurgia diretamente ao câncer ou aos seus tecidos adjacentes, após a neoplasia ter sido removida. Essa técnica minimiza a quantidade de tecido normal expostos à radiação, uma vez que estes podem ser movidos durante a cirurgia. Ela é geralmente aplicada em cânceres abdominais, pélvicos ou nos que possuem uma tendência a reincidência (GIACOMINI, 2009).

-braquiterapia: é o tratamento radioterápico aplicado internamente, ou seja, ele pode ser temporário ou permanentes na forma de sementes implantadas dentro do tumor. A vantagem desse tipo de tratamento é a possibilidade de se empregar uma dose elevada, em curto espaço de tempo, e em volume de tecido pequeno, o que resulta em poucos efeitos nos tecidos vizinhos, já que o alcance da radiação é muito reduzido. O implante é colocado sob anestesia, e os moldes podem ser colocados sob anestesia local e em algumas situações sob sedação. Na braquiterapia intracavitária, a fonte radioativa é colocada em uma cavidade próxima à localização do tumor, como na braquiterapia vaginal. Na braquiterapia intersticial, as fontes radioativas são colocadas diretamente no tecido, como na braquiterapia de próstata (CEBROM, 2014).

Normalmente, os efeitos das radiações são bem tolerados, desde que sejam respeitados os princípios de dose total de tratamento e a aplicação fracionada. Na clínica, observa-se sinais de depressão, cansaço, náusea e vômitos, perda do apetite, diarreia, mudança de paladar e irritação na região da boca, dependendo da área tratada. Ao término do tratamento estas alterações voltam ao normal após um determinado período (IBCC, 2014a).

Os efeitos imediatos são observados nos tecidos que apresentam maior capacidade proliferativa, como as gônadas, a epiderme, as mucosas dos tratos digestivo, urinário e genital, e a medula óssea. Eles ocorrem somente se estes tecidos estiverem incluídos no campo de irradiação e podem ser potencializados pela administração simultânea de quimioterápicos. Manifestam-se clinicamente por anovulação ou azoospermia, epitelites, mucosites e mielodepressão (leucopenia e plaquetopenia) e devem ser tratados sintomaticamente, pois geralmente são bem tolerados e reversíveis (INCA, 2014d).

Os efeitos tardios são raros e ocorrem quando as doses de tolerância dos tecidos normais são ultrapassadas. Os efeitos tardios manifestam-se por atrofias e

fibroses. As alterações de caráter genético e o desenvolvimento de outros tumores malignos são raramente observados (INCA, 2014d).

Para minimizar os efeitos adversos, substâncias estão sendo pesquisadas para tornarem o câncer sensível à radiação sem afetar os tecidos normais, como os radiosensibilizadores e os modificadores químicos (GIACOMINI, 2009).

1.1.3.4. Iodoterapia

Esse tratamento é exclusivo para câncer da tireóide (BRASIL, 2007). A técnica é usualmente empregada após a cirurgia de tireoidectomia, onde utiliza-se terapêuticamente o Iodo 131. O Iodo radioativo é administrado por via oral (IBCC, 2014c).

O objetivo do uso do Iodo é erradicar todos os possíveis microfocos de tecido tireoidiano que porventura não possam ser removidos cirurgicamente e ainda tratar simultaneamente as possíveis lesões existentes em outros órgãos do corpo (metástases). Para se alcançar este objetivo são empregadas doses de Iodo 131 que é a forma radioativa do Iodo comum e apresenta a propriedade de se fixar seletivamente nos tecidos a serem tratados, produzindo-se uma irradiação com consequente eliminação dos tumores “de dentro para fora” (HCB, 2014).

Os principais efeitos adversos são sensibilidade no pescoço, náuseas e dores de estômago, inchaço e sensibilidade nas glândulas salivares, boca seca, alterações no paladar e dor (IO, 2012b).

1.1.3.5. Terapia Hormonal

Os hormônios são substâncias químicas responsáveis pelo controle e regulação de diversas atividades no organismo, como o crescimento, desenvolvimento e reprodução do ser humano (principalmente as características sexuais), e controle da utilização e armazenamento de energia. São produzidos em uma glândula ou órgão e excretados para a corrente sanguínea, fisiologicamente em pequenas quantidades, exercendo efeito em outro local, que não o de produção (AKISKAL et al, 2009).

Assim, a terapia hormonal utiliza-se de hormônios ou drogas que os bloqueiam para o tratamento do câncer. Alguns tumores necessitam de hormônios para crescer ou de seus estímulos para se desenvolver mais rapidamente e são identificados como “hormônio sensível” ou “hormônio dependente”; essa é a situação

do câncer de mama, de próstata, de útero e de ovário. Neste caso, esta terapêutica impede que os hormônios atinjam o câncer, diminuindo ou bloqueando seu crescimento (CR-UK, 2008).

A hormonioterapia raramente tem objetivo curativo quando usada isoladamente. É usual sua associação, concomitante ou não, com a quimioterapia (câncer de mama e do sistema hemolinfopoético), com a cirurgia (câncer de endométrio) e com a radioterapia (câncer de próstata). A hormonioterapia pode ser indicada para tratamento paliativo de metástases ósseas de tumores hormoniossensíveis, por exemplo.

A supressão hormonal pode ser obtida por meio de procedimentos cirúrgicos (ooforectomia, orquiectomia, adrenalectomia, hipofisectomia) e com o emprego de radiações (ooforectomia e hipofisectomia actínicas). Os medicamentos utilizados na hormonioterapia têm como ação ou a supressão ou o aumento dos níveis de hormônios circulantes.

Os hormônios utilizados na terapêutica do câncer, assim como os quimioterápicos, atuam sistemicamente e exercem seus efeitos citotóxicos tanto sobre as células tumorais como sobre as células normais (INCA, 2014b). Os efeitos adversos podem variar em relação ao sexo, mas a maioria é comum aos dois: fogachos, sudorese noturna, alterações de humor (depressão), trombose venosa profunda, dores ósseas (artralgias), osteopenia ou osteoporose, perda de massa óssea e/ou muscular, diminuição ou ausência da libido, impotência sexual, ginecomastia, anemia, diminuição da agilidade mental, ganho de peso, aumento do colesterol e fadiga (AE, 2014; CPO, 2014 e IO, 2012a).

1.1.3.6. Vacinas

Vacinas contra o câncer são medicamentos que pertencem a uma classe de substâncias conhecidas como modificadores de resposta biológica. Estas vacinas estimulam ou restabelecem a capacidade do sistema imunológico para combater infecções e doenças. Em relação ao câncer, dois tipos de vacinas são utilizadas: preventivas (ou profiláticas), que se destinam a prevenir o câncer de se desenvolver em pessoas saudáveis; e para tratamento (terapêutico), que tratam a doença existente por fortalecer as defesas naturais do organismo contra o câncer (NCI, 2011a).

A vacinação propriamente dita, ou imunização ativa, envolve a administração de um antígeno na forma de um microrganismo inteiro e morto, um microrganismo atenuado, ou uma proteína ou um peptídeo específico que faz parte do microrganismo, para desenvolver defesas imunológicas diante de uma exposição futura (RANG e DALE, 2008c).

O papel do sistema imunológico na defesa contra os micróbios causadores de doenças é reconhecido, e descobriu-se que pode também proteger o corpo contra ameaças representadas por certas células doentes, danificadas ou anormais, incluindo células cancerosas. Essas vacinas, utilizadas para tratamento do câncer, são projetadas para estimular a ativação de células B e células T killer, direcionando-as para reconhecer e agir contra tipos específicos de câncer.

O mecanismo ocorre através da introdução de uma ou mais moléculas conhecidas como antígenos no corpo, geralmente por injeção. O antígeno é uma substância que estimula uma resposta imune específica, que pode ser uma proteína ou outro tipo de molécula encontrado na superfície ou no interior de uma célula. As células normais do corpo possuem antígenos próprios, capazes de informar ao sistema imunológico que não representam ameaça e a resposta contra ela deve ser ignorada. Já as células cancerosas imunogênicas transportam tanto antígenos próprios quanto antígenos associados ao câncer. Os antígenos associados ao câncer marcam as células cancerosas como anormais, o que causa ativação e resposta das células B e células T killer para agir contra elas (NCI, 2011a).

Apesar do avanço no conhecimento sobre a modulação da resposta imunológica através dessas vacinas, cabe ressaltar que o seu uso para estimular atividades antitumorais profiláticas é ainda restrito a pesquisa.

As vacinas destinadas a prevenir ou tratar o câncer parecem ter perfis de segurança comparáveis às das vacinas tradicionais. O efeito adverso mais comum é a inflamação no local da injeção, incluindo rubor, dor, edema, aquecimento da pele, prurido, e, ocasionalmente, uma erupção cutânea. O paciente pode apresentar sintomas semelhantes aos da gripe depois da vacinação contra o câncer, incluindo febre, calafrios, fraqueza, tonturas, náuseas ou vômitos, dor muscular, fadiga, dores de cabeça e dificuldades ocasionais de respiração. A pressão arterial também pode ser afetada. Outros problemas mais sérios de saúde têm sido relatados em um número menor de pessoas depois de receber a vacina: asma, apendicite, doença inflamatória pélvica, e certas doenças auto-imunes, incluindo artrite e lúpus

eritematoso sistêmico. As vacinas, como qualquer outra medicação que afeta o sistema imunológico, podem causar efeitos adversos fatais, como crise de hipersensibilidade (alergia) aos ingredientes das vacinas (NCI, 2011a).

Pesquisas destinadas a essa área são crescentes e podem permitir, em um futuro próximo, a comercialização dessas vacinas. Atualmente, algumas vacinas antivirais compartilham sorotipos comuns associados ao câncer. Dessa maneira, acabam estimulando uma proteção contra o câncer. Um exemplo é a vacina contra o HPV. A vacina é utilizada para prevenção do HPV e, por compartilhar sorotipos em comum, acaba tendo uma ação contra o câncer de colo de útero (BRASIL, 2011a).

1.1.3.7. Transplante de medula óssea

A medula óssea é a matéria-prima de consistência esponjosa encontrada no centro dos ossos, e tem a função de produzir as células do sangue. Ela contém células progenitoras que ainda não se diferenciaram, e através de estímulos específicos, proporcionam a hematopoiese (BARRETO, 2003).

É um tipo de tratamento proposto para algumas doenças que afetam as células do sangue, como leucemia aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia mielomonocítica crônica, linfomas, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica hipocelular; etc. Qualquer interrupção na produção de células sanguíneas pode ser muito grave, particularmente se o paciente não tiver quantidades suficientes de glóbulos vermelhos, de glóbulos brancos ou de plaquetas (JUNIOR; GREGIANIN; BRUNETO, 2001)

O transplante consiste na substituição de uma medula óssea doente ou deficitária por células normais de medula óssea, com o objetivo de reconstituição de uma medula saudável. O transplante pode ser autogênico, quando a medula vem do próprio paciente, ou alogênico, quando a medula vem de um doador. O transplante também pode ser feito a partir de células precursoras de medula óssea, obtidas do sangue circulante de um doador ou do sangue de cordão umbilical (IO, 2013).

Inicialmente, o paciente passa por um processo de condicionamento, que envolve o uso de altas doses de quimioterapia e, possivelmente, radioterapia, para destruir a medula óssea existente e criar espaço para o tecido transplantado, destruir quaisquer células cancerígenas existentes e interromper a função do sistema imunológico para reduzir a chance de rejeição do transplante. O processo de condicionamento normalmente leva de 5 a 10 dias (BARRETO, 2003).

Após o condicionamento, o paciente recebe a medula sadia como se fosse uma transfusão de sangue. Essa nova medula é rica em células chamadas progenitoras que, uma vez na corrente sanguínea, circulam e vão se alojar na medula óssea, onde se desenvolvem. Durante o período em que estas células ainda não são capazes de produzir glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas em quantidade suficiente para manter as taxas dentro da normalidade, o paciente fica mais exposto a episódios infecciosos e hemorragias (IO, 2013).

A primeira fase da recuperação é esperar para que as células-tronco encontrem seu caminho para a medula óssea e comecem a produzir novas células do sangue, denominado enxerto. O enxerto normalmente acontece dentro de 15-30 dias após o transplante. Enquanto o paciente aguarda o enxerto, terá de receber transfusões de sangue regulares, porque a quantidade de glóbulos vermelhos estará baixa. Após a realização do enxerto, o corpo começará a produzir células sanguíneas (JUNIOR, 2002).

Por isso, o paciente deve ser mantido internado no hospital, em regime de isolamento. Cuidados com a dieta, limpeza e esforços físicos são necessários. Por um período de duas a três semanas, apesar de todos os cuidados, os episódios de febre são muito comuns. Após a recuperação da medula, o paciente continua a receber tratamento, mas em regime ambulatorial, sendo necessário em alguns casos o comparecimento diário ao Hospital (IO, 2013).

Os efeitos colaterais desse tratamento estão ligados principalmente à quimioterapia: náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, úlceras na boca, cansaço, erupções cutâneas e perda de cabelo (IO, 2013).

1.2. Interferona

As interferonas são proteínas específicas e, ocasionalmente, glicoproteínas, que possuem atividade antiviral, antineoplásica e imunomoduladora. As interferonas endógenas (alfainterferona, betainterferona, gamainterferona) são potentes citocinas produzidas e secretadas principalmente por leucócitos de sangue periférico, fibroblastos e células epiteliais, em resposta à infecção viral ou outros indutores (SHSP, 2011). Elas modulam as atividades de vários tipos celulares que operam no sistema imune. A alfainterferona e beta, por exemplo, possuem atividade supressora da síntese de fatores de crescimento de fibroblasto básico e de interleucina-8, que são agentes angiogênicos (WEINBERG, 2008).

Apesar das interferonas possuírem ações semelhantes, podem ser distinguidas por avaliação sorológica e por propriedades biológicas. No entanto, as descobertas experimentais não podem ser preditivas de atividade clínica. A alfa interferona e beta interferona são de 30-40 % homólogos, em termos de sequências de ácidos nucleicos e aminoácidos, e os seus genes estão codificados no mesmo cromossomo (Tabela 2). Essas interferonas, ao contrário da gama interferona, se ligam e competem pelos mesmos receptores da superfície celular (Figura 1) (SHSP, 2011).

Tabela 2. Tipos de Interferona

Tipo	Subtipos IFNs	Receptores	Lócus Gênico	Peso Molecular (kDa)
I	alfaINF	IFNAR-1/IFNAR-2	9p21	15 – 23
	betaINF	IFNAR-1/IFNAR-2	9p21	15 – 23
II	gamaINF	IFNGR-1/IFNGR-2	12q24.1	34

Fonte: Adaptado (TIRONE, 2008).

A produção inicial – após indução por resposta a infecção viral ou outros mediadores – ou a administração de interferona exógena age via receptores específicos das células, ativando determinados sistemas que propagam sinais ao núcleo e induzem a expressão dos genes que codificam várias proteínas que promovem a resposta imunológica (Figura 2) (TIRONE, 2008). Apesar da alfa interferona não se ligar diretamente ao receptor IFNAR1, por mecanismos desconhecidos ela estimula a ativação do receptor, promovendo a transcrição gênica (KAUR e PLATANIAS, 2013).

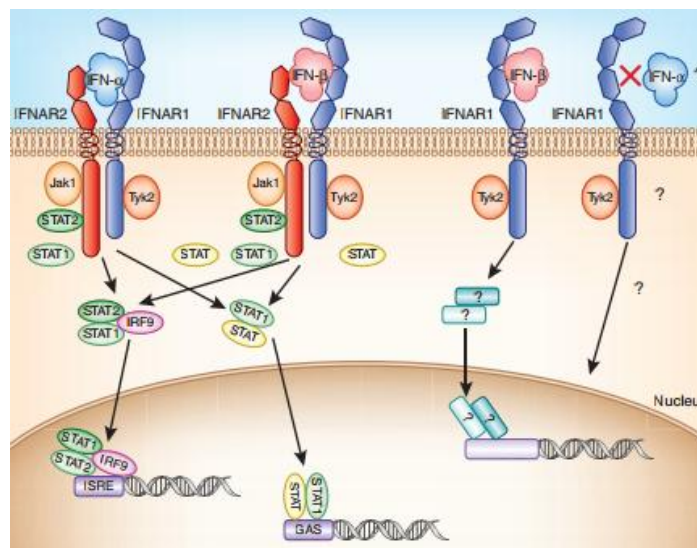


Figura 1 – Receptores de alfa interferona e beta interferona. Alfa e beta INF se ligam no mesmo receptor. Fonte: (KAUR e PLATANIAS, 2013).

Após ligação a receptores celulares específicos, as interferonas ativam a via de transdução de sinais JAK-STAT e levam à translocação nuclear de um complexo proteico celular, que se liga a genes contendo um elemento de resposta específico de interferona. Esse processo, por sua vez, leva à síntese de duas dúzias de proteínas, que contribuem para a resistência viral mediada em diferentes estágios de penetração do vírus. A inibição da síntese de proteínas constitui o principal efeito inibitório sobre muitos vírus. As proteínas induzidas por interferonas incluem 2'-5' – oligoadenilato [2-5(A)] sintetase e uma proteinocinase, que podem inibir a síntese de proteínas na presença de RNA de filamento duplo. A 2-5(A) sintetase produz oligômeros de adenilato, que ativam uma endorribonuclease celular latente (RNase L) para a clivagem de RNA de filamento único tanto celulares quanto virais. A proteinocinase fosforila e inativa seletivamente uma proteína envolvida na síntese protéica, o fator de iniciação eucariótico 2 (eIF-2). A proteinocinase induzida por interferona induz uma fosfodiesterase, que cliva uma porção de RNA de transferência, impedindo, assim, o alongamento do peptídeo (GOODMAN e GILMAN, 2010).

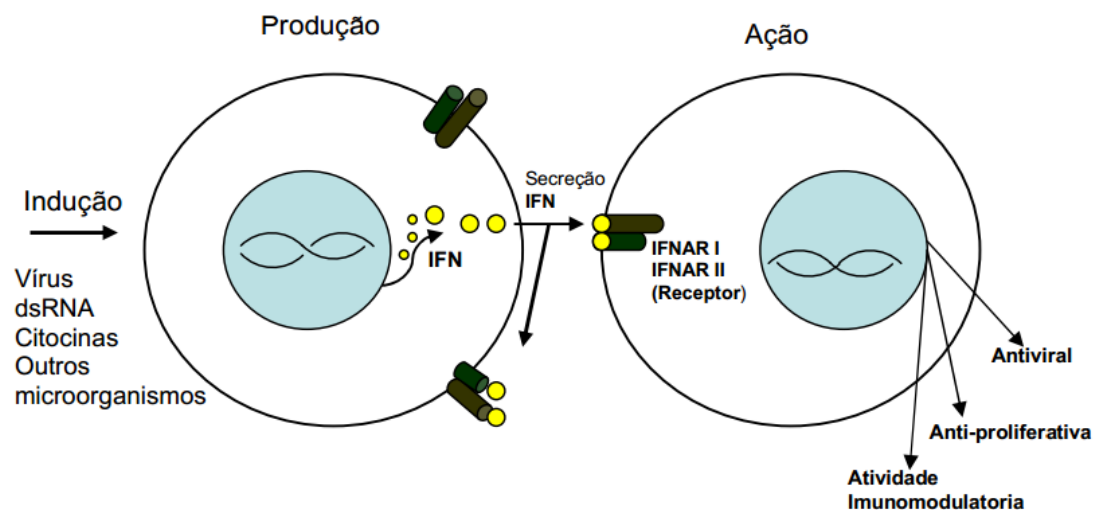


Figura 2 – Mecanismo de ação da interferona.

Fonte: (TIRONE, 2008).

Através de interações complexas entre interferonas e partes do sistema imunológico, há melhora do quadro de infecções virais, pois estes exercem efeitos antivirais diretos e modificam a resposta imune à infecção, com aumento dos efeitos líticos dos linfócitos T citotóxicos. Entretanto, as interferonas podem provocar efeitos sistêmicos associados à infecção, contribuindo para a lesão tecidual imunologicamente mediada por doenças virais (GOODMAN e GILMAN, 2010).

A ação antitumoral da interferona está relacionada a efeitos diretos sobre o sistema imunológico: aumentam a atividade citotóxica dos linfócitos T, das células NK e, também, aumentam a atividade tumoricida dos macrófagos. Várias neoplasias produzem antígenos específicos, ou associados. A maioria dos antígenos associados à tumores estão localizados na superfície celular e podem, portanto, funcionar como elemento alvo de ataque de anticorpos ou de linfócitos. (JUNIOR, 1997). Essa ação específica ocorre porque a interferona induz a expressão de moléculas MHC de classe I sobre a superfície de células, inclusive as tumorais. A gamainterferona também induz a expressão de moléculas MHC de classe II. Através deste mecanismo, as interferonas podem prevenir a tendência das células tumorais de suprimir sua expressão de moléculas MHC de classe I (supressão que tem a finalidade de esquivar da imunovigilância). Assim, ao proporcionar a resposta imunológica, a interferona promove a ação antitumoral (WEINBERG, 2008).

1.2.1. Alfainterferona

A alfainterferona (2a e 2b) é usada para o tratamento paliativo da leucemia de células pilosas (reticuloendoteliose leucêmica). A eficácia da alfainterferona n3, no tratamento dessa condição ainda não foi determinada. A terapia com alfainterferona produz a regressão do tumor clinicamente importante ou estabilização da doença (respostas completas ou parciais) em aproximadamente 80 % dos pacientes com leucemia de células pilosas, incluindo em pacientes previamente tratados (isto é, aqueles que não tenham sido submetidos a esplenectomia), bem como naqueles com doença progressiva na qual a esplenectomia foi realizada . No entanto, o fármaco não parece ser curativo nesta doença (BMA e RPSGB, 2013; LACY et al, 2010; SHSP, 2011). As principais indicações do alfainterferona estão listadas no Quadro 2.

Quase todos os pacientes experimentam efeitos adversos em algum momento durante o tratamento com alfainterferona. No entanto, a avaliação de alguns efeitos adversos e estabelecimento de uma relação causal com a alfainterferona tem sido difícil desde que a droga tem sido utilizada principalmente em pacientes com doenças subjacentes graves, como a AIDS, vários tipos de câncer, e/ou hepatite viral (BMA e RPSGB, 2013; LACY et al, 2010; SHSP, 2011).

Quadro 2 – Indicações das interferonas

Tipo de interferona	Nome comercial	Fabricante	Indicações
Alfainterferona 2a	IntronA®	MSD	Indicada para a leucemia mielóide crônica (como monoterapia ou em combinação com citarabina), leucemia de células pilosas, linfoma folicular, linfático ou metástases hepáticas de tumor carcinóide, hepatite B e C crônica, adjuvante na cirurgia de pacientes com melanoma maligno e manutenção da remissão em mielomas múltiplos.
Alfainterferona 2a	Roferon-A®	ROCHE	Indicada para Sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS, leucemia de células pilosas, leucemia mielóide crônica, carcinoma de células renais avançado, linfoma cutâneo de células T progressivo, hepatite B e C crônica, linfoma não-Hodgkin folicular, adjuvante na cirurgia de pacientes com melanoma maligno.
Alfapeginterferona	Pegasys®	ROCHE	Indicada para a hepatite C crônica (combinado com a ribavirina); como monoterapia para a hepatite C crônica, se a ribavirina não for tolerada ou contra-indicada; como monoterapia para a hepatite B crônica.
Alfapeginterferona	Viraferon Peg®	MSD	Indicada para a hepatite C crônica (combinado com a ribavirina); combinado com ribavirina e boceprevir para a infecção crônica da hepatite C de genótipo 1 em pacientes com doença hepática compensada; como monoterapia para a hepatite C crônica, se a ribavirina não for tolerada ou contra-indicada.

Fonte: adaptado de BNF 65 (BMA e RPSGB, 2013).

1.2.1.1. Alfainterferona 2a

A alfainterferona 2a possui efeito anti-tumoral em certos linfomas e tumores sólidos. Usualmente são utilizadas no tratamento de hepatite B e C crônica, de preferência em combinação com ribavirina. Os efeitos colaterais são dose-dependente, mas geralmente incluem anorexia, náuseas, diarreia, sintomas de gripe e letargia (BMA e RPSGB, 2013). Informações extras podem ser visualizadas no Quadro 2.

1.2.1.2 Alfainterferona 2b

Mecanismo de ação: após a ativação, vários efeitos podem ser detectados, incluindo a indução da transcrição de genes. Há inibição do crescimento celular, alteração do estado de diferenciação celular, interferência com a expressão do oncogene, alteração da expressão do antígeno na superfície da célula, aumento da atividade fagocítica dos macrófagos e aumento da citotoxicidade dos linfócitos para células alvo (LACY et al, 2010).

Indicada para hepatite B crônica, hepatite C crônica (em combinação com ribavirina), condiloma acuminado, leucemia de células pilosas, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS, linfoma não-Hodgkin folicular (LACY et al, 2010).

Uso *off label*/investigação = trombocitopenia relacionada à AIDS, ulcerações cutâneas da doença de Behçet, tumores neuroendócrinos (incluindo síndrome carcinóide e tumor de células da ilhota), linfoma cutâneo de células T, desmoid tumor, granulomatose linfomatóide, hepatite D, LMC, linfomas não-Hodgkin (exceto linfoma folicular), mieloma múltiplo, carcinoma de células renais e vírus do Nilo Ocidental (LACY et al, 2010).

1.2.1.3. Interferon 1 alfacon

Indicada para tratamento da infecção pelo HCV em pacientes maiores de 18 anos de idade, com doença hepática compensada e anticorpos séricos anti-HCV ou do RNA do HCV (LACY et al, 2010).

1.2.1.4. Alfainterferona n3

Para pacientes maiores de 18 anos de idade, é indicada para o tratamento intralesional de verrugas genitais ou venéreas refratárias ou recorrentes (acuminado condilomas) (LACY et al, 2010).

1.2.1.5. Alfainterferona, multi-subtipo

Relato de uso: primeira e/ou segunda linha de tratamento (terapia de resgate) de doenças virais e malignas, como: LMC, leucemia de células pilosas, hepatite B e C, melanoma maligno e carcinoma de células renais (LACY et al, 2010).

1.2.1.6. Alfapeginterferona (alfainterferona peguilado)

A alfainterferona peguilado, ou PEGa, possui uma molécula de polietilenoglicol ligada à molécula de interferona. Tornando-se maior, a interferona é mais dificilmente metabolizado, o que permite que suas dosagens sanguíneas permaneçam elevadas por um maior tempo (AVILA et al, 2006). A atividade biológica da interferona permanece qualitativamente inalterada (Quadro 2) e a sua administração, ao invés de três vezes por semana, passa a ser semanal – ou seja, apresenta como vantagem o prolongamento do efeito biológico e a necessidade de menos aplicações, comparado ao convencional (AVILA et al, 2006 e ALMEIDA et al, 2009). Contudo, a PEGa não deve ser utilizado como terapia na fase de manutenção devido aos efeitos adversos (sendo menos tolerado em longo prazo) e é contra-indicada em pacientes com doença hepática descompensada (ALMEIDA et al, 2009).

1.2.1.7. Precauções e contra-indicações

Como a alfainterferona pode causar grave ou, raramente, até mesmo efeitos adversos fatais, o potencial benefício para o paciente deve ser cuidadosamente ponderados em relação aos possíveis riscos envolvidos, e o paciente deve ser informado sobre esses riscos. Os pacientes devem ser instruídos sobre o uso adequado de alfainterferona e deve rever, com o seu médico, informações fornecidas pelo fabricante e consultá-lo sempre que tiver dúvidas a respeito de sua terapia (SHSP, 2011).

A alfainterferona pode causar ou agravar desordens neuropsiquiátricas, como depressão e comportamento suicida, e alterações auto-imune, isquemias e infecções. Os pacientes com risco de morte devem ser monitorados com avaliações clínicas e laboratoriais periódicas (BMA e RPSGB, 2013).

Pacientes com uma condição psiquiátrica preexistente, especialmente a depressão, ou um histórico de transtorno psiquiátrico grave não devem ser tratados com alfainterferona. Os pacientes devem ser informados antes do início da terapia com alfainterferona que a depressão e ideação suicida pode existir como efeitos colaterais do tratamento e devem ser aconselhados a relatar imediatamente esses efeitos a um médico se eles ocorrerem. Todos os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para detectar evidências de depressão e outras doenças psiquiátricas. Se a depressão grave e/ou outra condição psiquiátrica se

desenvolver, o tratamento com alfainterferona deve ser interrompido imediatamente e realiza-se intervenção psiquiátrica adequada (SHSP, 2011).

As contra indicações e precauções conforme as especificações dos fabricantes estão informadas no Quadro 3:

Quadro 3 – Especificações dos fabricantes relacionadas ao uso de interferona

Medicamento	Contra-indicação	Precauções
Roferon-A ®	Hipersensibilidade conhecida ao alfainterferona ou qualquer ingrediente na respectiva formulação; pacientes com hepatite autoimune e pacientes com descompensação hepática (Child-Pugh classe B e C), antes ou durante o tratamento.	Pacientes com contagens de neutrófilos inferior a 1500/mm ³ , contagem de plaquetas inferior a 75.000/mm ³ , hemoglobina inferior a 10 g/dL, ou concentrações de creatinina menor que 1,5 mg/dL devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento.
IntronA ®	Hipersensibilidade conhecida ao alfainterferona ou qualquer ingrediente na respectiva formulação.	Pacientes com contagem de plaquetas inferior a 50.000/mm ³ devem receber injeções IM da droga e não devem receber a droga por via SC.
Infergen ®	Hipersensibilidade conhecida ao alfainterferona ou qualquer ingrediente na respectiva formulação; pacientes com hipersensibilidade conhecida a produtos derivados de <i>Escherichia coli</i> .	-
Alferon N ®	Hipersensibilidade conhecida ao alfainterferona ou qualquer ingrediente na respectiva formulação; pacientes com histórico de reações anafiláticas a murino (mouse), proteína do ovo ou neomicina.	-

Fonte: adaptado de Drug Information (SHSP, 2011).

Quando associado à febre e sintomas de gripe, o tratamento deve ser usado com precaução em pacientes com doenças debilitantes, como doença cardíaca (por exemplo, angina instável, insuficiência cardíaca congestiva não controlada), doença pulmonar grave (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica) ou diabetes mellitus (que pode ser propenso a cetoacidose). As manifestações agudas que são associadas com a síndrome gripal podem agravar essas condições preexistentes (BMA e RPSGB, 2013).

Devido ao risco de potenciais efeitos no sistema nervoso associados com a terapia de alfainterferona, o medicamento deve ser usado com precaução em pacientes com distúrbios convulsivos e/ou comprometimento do SNC. Os pacientes também devem ser advertidos de que o alfainterferona pode prejudicar a sua

capacidade de executar atividades perigosas que requerem agilidade mental (por exemplo, operar máquinas, dirigir um veículo a motor), especialmente em altas doses, e que depressores do SNC (por exemplo, opiáceos, sedativos) devem ser usados concomitantemente com cautela (SHSP, 2011).

O tratamento com alfainterferona deve ser utilizada com precaução e com monitorização cuidadosa em pacientes com doença cardiovascular ou história de qualquer condição cardíaca (SHSP, 2011).

Alfainterferona deve ser utilizada com precaução em pacientes com distúrbios de coagulação (por exemplo, embolia pulmonar, tromboflebite, hemofilia). Alfainterferona também deve ser usado com precaução em doentes com mielossupressão e naqueles que receberam drogas que possuem atividade mielossupressora (por exemplo, a zidovudina) (SHSP, 2011).

O hemograma deve ser realizado antes de iniciar a terapia com a interferona e depois periodicamente. A alfainterferona deve ser interrompido em doentes que desenvolvam redução grave do número de neutrófilos (menos de 500/mm³) ou na contagem de plaquetas (menos de 50.000/mm³) (SHSP, 2011).

Como os casos potencialmente fatais de infiltrações pulmonares, pneumonite e pneumonia foram relatados raramente em pacientes tratados com alfainterferona, os doentes que apresentem febre, tosse, dispneia ou outros sintomas respiratórios devem ter uma radiografia de tórax realizada. Se infiltrados pulmonares forem revelados ou houver comprometimento da função pulmonar, esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados; se for o caso, a alfainterferona deve ser interrompida (SHSP, 2011).

O tratamento deve ser interrompido imediatamente se os sintomas de colite ocorrer (por exemplo, dor abdominal, diarreia com sangue e febre). Após a interrupção do tratamento os sintomas desaparecem entre 2-3 semanas (SHSP, 2011).

Em pacientes que possuem redução ou perda da visão, retinopatia, neurite óptica e papiledema são induzidas ou agravadas. Exames oftalmológicos de referência devem ser realizados em todos os pacientes antes do início do tratamento. Além disso, em pacientes com doenças oculares pré-existentes (por exemplo, retinopatia diabética ou hipertensiva), os exames devem ser realizados periodicamente durante a terapia. Um exame oftalmológico completo deve ser realizado prontamente em qualquer paciente que desenvolve perda da acuidade

visual ou anormalidades no campo visual durante o tratamento com a droga. O tratamento deve ser interrompido em casos de agravamento de distúrbios oftalmológicos (SHSP, 2011).

Pancreatite fatal e não fatal tem sido observada em pacientes que recebem a alfainterferona 2b conjugada com ribavirina oral. Portanto, tal terapia deve ser suspensa em caso do aparecimento de sinais e sintomas de pancreatite e interrompida em pacientes com pancreatite confirmada (SHSP, 2011).

As concentrações de triglicerídeos séricos aumentadas têm sido relatadas em pacientes que receberam alfainterferona isolada ou em conjunto com a ribavirina oral. Hipertrigliceridemia grave (concentrações de triglicéridos séricos superiores a 1000 mg/dL) podem resultar em pancreatite e a supressão do tratamento deve ser considerada caso os triglicérides permaneçam elevados, quando associados a sintomas de pancreatite (por exemplo, dor abdominal, náusea, vômitos) (SHSP, 2011).

A interferona pode alterar o funcionamento da tireoide. O TSH sérico deve ser determinado antes do início da terapia. Os pacientes que desenvolverem alterações da função da tiróide e que não respondam o tratamento de reversão desse quadro, não devem continuar o tratamento com alfainterferona (SHSP, 2011).

Hepatotoxicidade potencialmente fatal tem sido observada em pacientes que receberam alfainterferona, e os pacientes que desenvolvem alterações da função hepática (por exemplo, um aumento das concentrações séricas de ALT) durante o tratamento com alfainterferona devem ser cuidadosamente monitorizados e terapia descontinuada, se necessário. O agravamento da doença hepática, incluindo icterícia, encefalopatia hepática, insuficiência hepática e morte, tem sido relatado em pacientes com doença descompensada hepática, hepatite auto-imune, uma história de doença auto-imune, ou imunossupressão (por exemplo, receptores de órgãos transplantados) tratados com alfainterferona. Este medicamento não deve ser utilizado nestes pacientes (SHSP, 2011).

Graves reações de hipersensibilidade aguda (por exemplo, urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) foram raramente observadas em pacientes que receberam alfainterferona, e a droga deve ser descontinuado imediatamente se ocorrer tal reação e conduta terapêutica adequada deve ser instituída (SHSP, 2011).

Efeitos renais adversos em relação a líquidos e alterações eletrolíticas (por exemplo, desidratação) foram relatadas ocasionalmente em pacientes que receberam alfainterferona. Portanto, o medicamento deve ser usado com precaução em doentes com doença renal grave. Em geral, os pacientes devem ser bem hidratados durante a terapia, especialmente durante as fases iniciais do tratamento (SHSP, 2011).

Alguns especialistas recomendam que a alfainterferona não deve ser utilizada em pacientes com história atual ou passada de psicose ou depressão grave; neutropenia e/ou trombocitopenia; doença cardíaca sintomática; cirrose descompensada; ou convulsões não controladas. A terapêutica concomitante com alfainterferona e ribavirina oral é contra-indicada em mulheres que estão ou podem vir a engravidar e também é contra-indicada em parceiros masculinos de tais mulheres (SHSP, 2011).

1.2.2. Betainterferona

O medicamento betainterferona, obtido através da biossíntese pelo DNA recombinante de uma produção endógena de betainterferona humano, é um modificador de resposta biológica que tem efeitos benéficos no tratamento da esclerose múltipla. É indicado para pacientes com recaída ou remissão da esclerose múltipla (caracterizada por pelo menos dois ataques de disfunção neurológica nos últimos 2 ou 3 anos, seguidos de recuperação completa ou incompleta), que são capazes de andar sem ajuda. Também é licenciada para uso em pacientes com um único evento desmielinizante com um processo inflamatório ativo, se for grave o suficiente para exigir tratamento com um corticosteróide por via intravenosa, porém com alto risco de desenvolver esclerose múltipla (BMA e RPSGB, 2013).

Os resultados de ensaios preliminares com betainterferona no tratamento de esclerose lateral amiotrófica, tratamento do câncer de mama metastático (adjuvante de tamoxifeno), tratamento em pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas localmente avançado (adjuvante de radioterapia), não mostraram nenhum benefício claro. O uso de betainterferona resultou, no entanto, em maiores taxas na toxicidade aguda e tardia, relacionada com o tratamento em pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas localmente avançado recebendo radioterapia concomitante (SHSP, 2011).

Mecanismo de ação: A produção endógena de betainterferona é realizada principalmente pelos fibroblastos e células epiteliais como resposta a indutores e, tal como as outras interferonas, é um modificador de resposta biológica. A ligação da betainterferona aos seus receptores inicia uma cascata complexa de eventos intracelulares que conduz à expressão de vários produtos de genes, induzidos por interferona, e de marcadores, incluindo a 2',5'-oligoadenilato sintetase (uma enzima envolvida na supressão viral), beta 2-microglobulina e neopterin (um produto de macrófagos ativados e células T). Esses indicadores refletem uma gama de atividades biológicas da betainterferona, incluindo efeitos sobre a expressão gênica do MHC de classe I, ações antivirais e anti-proliferativas, e ativação de monócitos. Tanto em estudos pré-clínicos quanto em clínicos, houve pequena correlação entre indução de marcadores de resposta biológica e concentração plasmática de betainterferona (SHSP, 2011).

1.2.2.1. Betainterferona 1a

É utilizada no tratamento de formas recorrentes de esclerose múltipla (EM). A betainterferona 1a difere da interferona humana por uma única substituição de aminoácidos e à falta de cadeias laterais de hidratos de carbono.

Mecanismo de ação: altera a expressão e resposta para antígenos de superfície e pode aumentar a atividade de células imunitárias (ação mediada por interações com o receptor da superfície célula). O mecanismo para o tratamento da esclerose múltipla é desconhecido (BMA e RPSGB, 2013).

- Avonex® (BIOGEN)/Rebif® (Merck Serono) = Indicado nos casos de recorrência de esclerose múltipla ou para um único evento desmielinizante com um processo inflamatório ativo (se for grave o suficiente para exigir corticosteróides por via intravenosa e paciente com alto risco de desenvolvimento de esclerose múltipla) (LACY et al, 2010).

1.2.2.2. Betainterferona 1b

A betainterferona 1b difere da interferona humana por uma única substituição de aminoácidos e à falta de cadeias laterais de hidratos de carbono. É indicada para o tratamento de formas recorrentes de esclerose múltipla, tratamento do primeiro episódio clínico que apresenta ressonância magnética por imagem consistente com esclerose múltipla. A betainterferona 1b é licenciada para uso em pacientes com

esclerose múltipla progressiva secundária, mas sua eficácia não foi confirmada (BMA e RPSGB, 2013; LACY et al, 2010).

Entre os efeitos, há melhora das lesões de ressonância magnética, diminuição da taxa de recaída e da gravidade da doença em pacientes com esclerose múltipla secundária progressiva (LACY et al, 2010).

Mecanismo de ação: o mecanismo para o tratamento da esclerose múltipla é desconhecido. No entanto, os efeitos imunomoduladores atribuídos ao betainterferona 1b incluem aumento da atividade de células-T supressoras, redução de citocinas pró-inflamatórias, sub-regulação da apresentação de antígeno e a redução de linfócitos no sistema nervoso central (LACY et al, 2010).

- Betaferon® (Bayer)/Extavia® (Novartis) = Indicado para reincidência/remissão de esclerose múltipla, esclerose múltipla secundária progressiva com doença ativa ou para um único evento desmielinizante com um processo inflamatório ativo (se for grave o suficiente para exigir corticosteróides por via intravenosa e paciente com alto risco de desenvolver esclerose múltipla) (BMA e RPSGB, 2013).

1.2.2.3. Reações adversas

Frequência dos efeitos adversos que ocorrem em mais de 10% dos casos podem ser observados no Quadro 4.

Quadro 4 – Ocorrência de efeitos adversos com o uso de betaINF, por local de origem

Porcentagem / Origem	10-20%	20-30%	30-40%	40-70%
SNC	Arrepios; tonturas	Febre; dor; depressão	Fadiga	Dor de cabeça
Gastrointestinal	Dor abdominal	Náusea	-	-
Geniturinária	Infecção do trato urinário	-	-	-
Hematológica	-	-	Leucopenia	-
Hepática	Aumento de AST	Aumento de ALT	-	-
Neuromuscular-esquelético	Dor óssea; arrepios	Mialgia; dor nas costas; astenia	-	-
Ocular	Visão anormal	-	-	-
Respiratória	Sinusite; infecção do trato respiratório superior	-	-	-
Diversos	Linfadenopatia	-	-	Síndrome gripal

Fonte: Adaptado (UPTODATE, 2014).

Dos efeitos adversos que ocorrem em 1% a 10 % dos casos, estão: enxaqueca, sonolência, mal-estar, apreensão, dor torácica, vasodilatação, erupção eritematosa, alopecia, urticária, distúrbio da tireoide, xerostomia, dor de dentes, frequência da micção, incontinência urinária, trombocitopenia, anemia, bilirrubinemia, dor no local da injeção, nódos negros no local da injeção, necrose local, inflamação no local da injeção, artralgia, hipertonia, alteração da coordenação, desordem de olho, xeroftalmia, bronquite e infecção (UPTODATE, 2014).

Menos frequentemente (<1%), é relatado: anafilaxia, hepatite auto-imune, cardiomiopatia, insuficiência hepática, hepatite, hiper/hipotireoidismo, trombocitopenia idiopática, abscesso/celulite no local da injeção, menorragia, metrorragia, pancitopenia, distúrbios psiquiátricos e erupção cutânea vesicular (UPTODATE, 2014).

1.2.3. Gamainterferona 1b

A gamainterferona 1b é utilizada para redução da frequência e severidade das infecções graves associadas à doença granulomatosa crônica e para retardar a progressão da doença em pacientes com osteopetrose maligna grave. (BMA e RPSGB, 2013 e LACY et al, 2010).

Mecanismo de ação: a gamainterferona participa de imunorregulação, melhorando o metabolismo oxidativo de macrófagos, aumenta a citotoxicidade celular dependente de anticorpos, ativa as células NK, e tem um papel na expressão de receptores Fc e antígenos de histocompatibilidade. O mecanismo exato de ação para o tratamento da doença granulomatosa crônica ou osteopetrose não foi definido (LACY et al, 2010).

- Imukin® (Boehringer Ingelheim)

Contra-indicações: hipersensibilidade ao gamainterferona, proteínas derivadas de *E. coli* e/ou qualquer componente da formulação.

Precauções: reações de hipersensibilidade foram relatadas, embora ocorram raramente. Erupções cutâneas transitórias podem ocorrer. A toxicidade a medula óssea está relacionada ao aumento da dose; usar com cautela em pacientes com mielossupressão. Pode causar hepatotoxicidade e a incidência pode ser aumentada em crianças com <1 ano de idade. Os sintomas de gripe, que pode agravar doenças cardiovasculares pré-existentes (incluindo isquemia, insuficiência cardíaca e arritmias), e o desenvolvimento de distúrbios neurológicos foram observados nas

doses mais elevadas. Pacientes com distúrbios convulsivos ou função do SNC comprometida devem utilizar o medicamento com cautela.

1.2.3.1. Reações adversas

- Frequentes: febre, dor de cabeça, calafrios, fadiga, erupção cutânea, diarreia, vômito, eritema ou sensibilidade no local da injeção.
- Menos frequentes: depressão, náuseas, dor abdominal, mialgia, artralgia e dor nas costas.
- Relatos de casos pós-comercialização: fosfatase alcalina elevada, dermatite atópica, colite granulomatosa, hepatomegalia, reações de hipersensibilidade, hipocalcemia, neutropenia, síndrome de Stevens-Johnson.
- Doses elevadas (mais de 100 mcg): alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, aumento da auto-anticorpos, broncoespasmo, desconforto no peito, confusão, dermatomiosite exacerbada, desorientação, trombose venosa profunda, distúrbios da marcha, hemorragia, alucinações, bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hiponatremia, hipotensão, pneumonite intersticial, síndrome semelhante ao lúpus, infarto do miocárdio, neutropenia, pancreatite (pode ser fatal), sintomas de parkinsonismo, embolia pulmonar, proteinúria, insuficiência renal (reversível), convulsões, desmaios, taquiarritmia, taquipnéia, trombocitopenia e ataque isquêmico transitório (LACY et al, 2010).

1.3. Tratamento do Câncer no Brasil

O passo fundamental para o tratamento adequado do câncer é o diagnóstico, incluindo o estadiamento, no qual se baseará o planejamento terapêutico. Para isso é essencial que a rede de serviços de saúde conte com especialistas nas áreas clínica e cirúrgica, além de procedimentos – endoscopia, histopatologia, imagenologia, citologia – e estudos laboratoriais, como o dos marcadores tumorais. Os diagnósticos precoces, que incluem estratégias de rastreamento, aumentam a possibilidade de cura para alguns cânceres e reduzem a morbidade resultante da doença e de seu tratamento (BRASIL, 2006).

Após a confirmação diagnóstica, é necessário ampliar a avaliação do paciente para estadiar a doença, ou seja, conhecer sua extensão no organismo, com o objetivo de: 1) auxiliar na escolha do tratamento; 2) fazer o prognóstico; 3) facilitar a

comunicação entre os envolvidos; 4) determinar o fim da terapia; e 5) padronizar o protocolo de tratamento (BRASIL, 2006).

O tratamento é um dos componentes do programa nacional de controle do câncer. As metas são, principalmente, cura, prolongamento da vida útil e melhora da qualidade de vida. As principais modalidades de tratamento são a cirurgia e a radioterapia/quimioterapia (incluindo manipulação hormonal), com apoio de outras áreas técnico-assistenciais, como enfermagem, farmácia, serviço social, nutrição, fisioterapia, reabilitação, odontologia, psicologia clínica, psiquiatria e a estomaterapia (cuidados de ostomizados). Embora cada área tenha papel bem-estabelecido, a abordagem multidisciplinar integrada é mais efetiva do que uma sucessão de intervenções isoladas no manejo do paciente (BRASIL, 2006).

Cirurgia e radioterapia são apropriadas para tratamento da doença localizada e regional, e pode curar nos estádios precoces do câncer, especialmente quando há uma política de detecção precoce. Em geral, radioterapia e cirurgia têm papel limitado no câncer em estádios avançados. A quimioterapia pode curar alguns tipos de câncer e ter atuação efetiva em doenças disseminadas, como na doença de Hodgkin, linfomas não-Hodgkin de alto grau e leucemias, além de ser válida na palição de várias outras doenças (BRASIL, 2006).

Um dos aspectos fundamentais no tratamento do câncer é o acesso à melhor terapêutica disponível. O SUS vem estruturando respostas aos desafios da organização do tratamento do câncer, levando-se em conta as dimensões e a heterogeneidade do Brasil (BRASIL, 2006).

Para responder aos desafios da estruturação da Rede Assistencial de Alta Complexidade em Oncologia, o Ministério da Saúde publicou em 02 de setembro de 1998 a Portaria nº 3.535 (republicada em 12/10/98), pioneira ao estabelecer requisitos de garantia ao atendimento integral do doente com câncer e parâmetros para o planejamento da assistência oncológica. Esta portaria foi complementada por outra (nº 3.536/98), que determinou a adoção do Sistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade em Oncologia (Apac/Onco): os novos procedimentos passaram a se basear na neoplasia, e não mais nos medicamentos, com autorização prévia regulamentada e alimentando um sistema de informações (BRASIL, 2006).

Em 2005, avançando na busca de respostas aos desafios da área oncológica, o Ministério da Saúde publicou as portarias nº 2.439, de 19 de dezembro de 2005, a

primeira a instituir uma Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a ser criada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão; e a de nº 741, de 19 de dezembro de 2005, pela qual a Secretaria de Atenção à Saúde substitui a 3.535/98 e estabelece novas classificações e exigências para hospitais que tratam câncer (Centros ou Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia), além de estabelecer parâmetros para o planejamento da Rede de Alta Complexidade em Oncologia e definir processos relacionados à informação em câncer no Registro Hospitalar de Câncer e ao acesso a exames de média complexidade (BRASIL, 2006).

As Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) são hospitais terciários estruturados para tratar, no mínimo, os cânceres mais prevalentes no país (mama, próstata, colo do útero, estômago, cólon e reto), menos pulmão. O câncer de pele não-melanoma pode ser tratado em serviços não-especializados. Os Centros de Alta Complexidade em Oncologia são hospitais terciários estruturados para tratar todos os tipos de cânceres, em todas as modalidades assistenciais (BRASIL, 2006).

Apesar dos esforços do Ministério da Saúde, da criação do Instituto Nacional de Câncer e do crescimento dos gastos e da quantidade de procedimentos oncológicos no SUS – o que nem sempre significa melhores resultados –, ainda há muito a ser feito em resposta aos desafios da organização e da operação da Rede Assistencial de Alta Complexidade em Oncologia, de modo a garantir à população usuária o acesso à atenção de qualidade com o melhor resultado possível (BRASIL, 2006).

É visível que o Ministério da Saúde tem investido na melhoria do acesso da população à prevenção, exames e tratamentos do câncer. De 2010 a 2012, o investimento do governo federal em oncologia disparou 26% - de R\$ 1,9 bilhão para R\$ 2,4 bilhões. Com estes recursos, foi possível ampliar em 17,3% no número de sessões de radioterapia, saltando de 7,6 milhões para mais de nove milhões. Para a quimioterapia, houve aumento de 14,8%, passando de 2,2 milhões para 2,5 milhões (BRASIL, 2014A).

Existem 276 hospitais habilitados no tratamento do câncer. Todos os estados brasileiros têm pelo menos um hospital habilitado em oncologia, onde o paciente de

câncer encontrará desde um exame até cirurgias mais complexas (INCA, 2014c). No Brasil, temos, em unidades, por Estado e DF (UNACON`S e/ou CACON`s):

São Paulo – 74

Minas Gerais – 32

Rio Grande do Sul – 27

Rio de Janeiro – 25

Paraná – 23

Bahia -16

Santa Catarina – 15

Ceara – 10

DF, Pernambuco – 9

Espírito Santo, Mato Grosso do Sul – 6

Mato Grosso, Goiás, Alagoas, Rio Grande do Norte – 5

Paraíba – 4

Maranhão – 3

Rondônia, Sergipe, Tocantins, Pará – 2

Piauí, Amapá, Roraima, Amazônia, Acre – 1

1.3.1 – Interferona no Brasil

O acesso aos medicamentos no Brasil é assegurado por meio da lei nº 8080/90, que estabelece que a saúde é um direito de todo cidadão e o Estado deve garantir a assistência terapêutica integral dispondo da distribuição universal e gratuita de medicamentos no setor público (BRASIL, 1990).

O SUS fornece o tratamento dos seguintes medicamentos: alfainterferona 2b, PEGa 2a e 2b, betainterferona 1a e 1b (BRASIL, 2013D). Isso é um ganho para a população, pois a maioria das interferonas tem um custo relativamente alto (Quadro 5). O Ministério da Saúde estabelece o uso de interferona em diretrizes diagnósticas e terapêuticas em oncologia:

- Alfainterferona: no caso de LMC - Portaria SAS/MS nº 1.219 - 04/11/2013 (BRASIL, 2013C) e Portaria SAS/MS nº 114 - 10/02/2012 (BRASIL, 2012a).
- Alfainterferona e PEGa: em Melanoma Maligno Cutâneo - Portaria SAS/MS nº 357 - 08/04/2013 (BRASIL, 2013B).

Quadro 5 – Preço da interferona por fabricante

Medicamento	Apresentação	Laboratório	Preço	Interferona
ALFAINTERFERONA	10 MUI ml pó liof. inj. 5 FA vd. + amp. dil.	BIOSINTETICA	R\$ 1781,61	Alfa
ALFAINTERFERONA	5 MUI ml pó liof. inj. 5 FA vd. + amp. dil.	BIOSINTETICA	R\$ 937,04	Alfa
ALFAINTERFERONA	3 MUI ml pó liof. inj. 5 FA vd. + amp. dil.	BIOSINTETICA	R\$ 626,77	Alfa
ALFAINTERFERONA 2a	9 MUI FA	BLAUSIEGEL	R\$ 305,08	Alfa 2-a
ALFAINTERFERONA 2a	4.5 MUI FA	BLAUSIEGEL	R\$ 163,65	Alfa 2-a
ALFAINTERFERONA 2a	3 MUI FA	BLAUSIEGEL	R\$ 101,99	Alfa 2-a
AVONEX	60 mcg/ml sol. inj. 4 bl. c/ser. preench. x 0,5 ml + ag.	BIOGEN IDEC	R\$ 5984,42	beta 1 a
REBIF	22 mcg/6 MUI cx. 12 ser. de liq. p/inj. c/0,5 ml.	MERCK	R\$ 10106,12	beta 1 a
REBIF	44 mcg/12 MUI cx. 12 ser. de liq. p/inj. c/0,5 ml	MERCK	R\$ 11497,44	beta 1 a
Pegasys	180mcg solução injetável seringa(s) preenchida(s)n x 0,5m	ROCHE	R\$ 1.600	PEGa
ROFERON-A	3 MUI ser. preench. 0,5 ml.	ROCHE	R\$ 103,06	Alfa 2 a
ROFERON A	4,5 MUI ser. preench. 0,5 ml.	ROCHE	R\$ 168,54	Alfa 2 a
ROFERON A	9 MUI ser. preench. 0,5 ml	ROCHE	R\$ 283,02	Alfa 2 a
INTRON A	10 MUI 2ml	MANTECORP	R\$ 246.77	Alfa 2 a
BETAFERON	9,6 MUI 15 frs. po liof. + 15 ser. vd. dil. inj.	BAYER	R\$ 6387,20	beta 1 b
EXTAVIA	9,6 MUI po liof.inj. 15 FA vd. inc. + 15 ser. vd. inc.x 1,2ml	NOVARTIS	R\$ 6387,20	beta 1 b

Fonte: Adaptado (CENTRAL X, 2014 e CR, 2014).

1.4. Uso racional de medicamentos

Os medicamentos são considerados uma das ferramentas terapêuticas de escolha para o tratamento de doenças, uma vez que têm a capacidade de promover a cura ou diminuir/estabilizar os sintomas, prolongar a vida ou retardar o surgimento de complicações associadas a doenças. Porém se utilizados de maneira inadequada, podem ser responsáveis pelo aparecimento de eventos prejudiciais ao usuário, como reações adversas, intoxicações, interações medicamentosas e até ausência do efeito terapêutico (BOING, VEBER, STOLF, 2010).

Para promover o URM, um conjunto de fatores devem ser levados em consideração como: diagnóstico correto; prescrição correta e de maneira legível com informações necessárias para o entendimento do paciente e do farmacêutico que irá realizar a dispensação do mesmo; organização do serviço para que tenha disponível o medicamento no tempo e quantidade que o paciente necessita; adesão ao tratamento e monitoramento do paciente em relação à resposta terapêutica ou qualquer outro problema relacionado aos medicamentos (BOING, VEBER, STOLF, 2010).

Contraopondo-se ao que foi citado acima, o número excessivo de produtos farmacêuticos disponíveis, a prática de automedicação, a propaganda de medicamentos nos meios de comunicação, a falta de informações aos pacientes, problemas na prescrição, o fácil acesso de medicamentos na internet e os profissionais de saúde que valorizam ações curativistas em detrimento de estratégias de prevenção e promoção em saúde, entre outros, podem colaborar para o uso inadequado de medicamentos e culminar em consequências graves (CUNHA et al., 2012).

Apesar das dificuldades em alcançar o URM, algumas estratégias são consideradas acessíveis e podem ser utilizadas para promover a racionalidade, como: a seleção de medicamentos, o formulário terapêutico, o gerenciamento adequado dos serviços farmacêuticos, a dispensação e uso apropriado de medicamentos, a farmacovigilância e a educação aos pacientes quanto aos riscos relacionados aos medicamentos (CONASS, 2007).

Portanto, para reduzirem-se os erros relacionados ao uso de medicamentos, é de suma importância o estabelecimento do diagnóstico correto, prescrição baseada em evidências, conhecimento das terapias disponíveis para aquela doença e o uso correto do fármaco no tempo determinado para o paciente em questão.

2. Justificativa

Considerando o impacto da doença (câncer) na população brasileira, é preciso buscar os melhores meios de prevenção e tratamento. Como a Imunoterapia para o tratamento do câncer é uma tecnologia relativamente nova e promissora, é importante realizar estudos que mostrem se, na clínica, esta terapia tem sido utilizada de maneira coerente com os dados científicos disponíveis. Considerando também que estes medicamentos e insumos costumam ter um alto custo, é preciso analisar o real benefício da terapia para o paciente a ser tratado, evitando gastos desnecessários de recursos públicos destinados à saúde.

A literatura no Brasil sobre esse tema ainda é escassa, o que acaba dificultando a propagação da terapia pelo país, pois tanto pacientes quanto médicos têm a preferência por optar pelo uso de terapias que tem maior histórico de segurança clínica. Por outro lado, a angústia experimentada pelo paciente com diagnóstico de câncer leva, muitas vezes, à busca por opções terapêuticas que carecem de evidências de efetividade para determinados casos, onerando assim o sistema de saúde pública que, por vezes, custeia tratamentos sem indicação científica palpável. O uso de interferona na oncologia para casos não-hematológicos tem os estudos ainda menos sólidos, com poucas evidências clínicas realmente significantes. Este fato corrobora para o possível uso inadequado da terapia.

Assim, este trabalho tem a finalidade, não apenas de traçar o perfil do uso de interferona por pacientes oncológicos locais, como também verificar se há casos de descompasso entre o uso dessa imunoterapia e o que instruem os protocolos e diretrizes disponíveis na literatura.

3. Objetivos

3.1. Objetivo geral

Avaliar o uso de interferona na terapia de pacientes com neoplasias não-hematológicas tratados no CACON/HUB, a fim de fornecer um panorama da utilização desse imunoterápico na população local do DF e comparar sua indicação clínica do tratamento dos pacientes com aquela apontada na literatura especializada.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil dos pacientes do CACON/HUB que utilizaram interferona no período de estudo;
- Avaliar a qualidade das informações nos prontuários de pacientes, incluídos no estudo, que utilizaram interferona no CACON/HUB;
- Relatar quantitativamente o uso de interferona no período de estudo;
- Verificar se o uso de interferona nos casos identificados está baseado em evidências, cominando em uso racional;
- Descrever os casos de uso desse imunoterápico em pacientes com neoplasias não hematológicas.

4. Metodologia

Este trabalho foi conduzido por meio de estudo de série de casos, em que a população de estudo ficou estabelecida por pacientes oncológicos atendidos no CACON/HUB que realizaram tratamento com interferona. A amostra se constituiu de pacientes com alguma neoplasia que fizeram tratamento medicamentoso, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2014. Os dados foram obtidos por meio dos prontuários do hospital, para verificação do diagnóstico e dados relacionados ao tratamento dos pacientes. As variáveis coletadas foram: sexo, idade, tipo de neoplasia, tratamento farmacológico (medicamento, posologia, tempo de tratamento e indicação clínica), evolução clínica após início do tratamento, observações relevantes e principais efeitos adversos relatados.

Foram incluídos todos os pacientes que atenderam aos critérios relatados acima. Dois critérios de exclusão foram usados:

- a) Pacientes triados pelo setor de hematologia (para que não fossem considerados os casos hematológicos, principais responsáveis pelo uso de interferona, uma vez que o estudo focou justamente nos casos com menor arsenal de informação científica).

No intuito de resguardar a privacidade dos pacientes, nomes ou números de registro não fizeram parte dos dados coletados. Os pacientes receberam códigos numéricos aleatórios para impedir posterior identificação.

Para coleta dos dados, após aprovação do projeto pelo Conselho de Ética do HUB, buscou-se o registro dos pacientes que utilizaram interferona e foram atendidos no período de Janeiro de 2012 a Janeiro de 2014. Esses dados foram obtidos na sala de quimioterapia, onde são armazenados em agenda eletrônica.

Após o levantamento dos registros, os prontuários foram acessados no arquivo do HUB, com cadastramento e agendamento prévio.

Com o prontuário em mãos, a primeira informação analisada foi o diagnóstico do paciente, seguido de: tratamento farmacológico, reações adversas, idade, peso, evolução clínica após o tratamento e observações importantes.

Todas as informações coletadas foram tabuladas em planilha e submetidas à análises descritivas. Foram analisados o percentual de pacientes que fizeram uso de interferona no período do estudo, as particularidades dos casos e o suporte técnico à indicação do uso de interferona.

O projeto também foi submetido ao Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

5. Resultados

5.1. Série de casos

Ao todo, foram constatados 4 pacientes que fizeram uso de interferona entre janeiro de 2012 a janeiro de 2014 (Tabela 3). Porém, apenas 3 foram inclusos no estudo, porque este quarto caso entra no critério de exclusão por ser paciente da hematologia (clínica médica), e não do CACON. Todos os pacientes do estudo utilizaram alfainterferona 2a.

Caso 1

Paciente 1, sexo masculino, 74 anos e 73kg. Diagnosticado em 2011 com câncer em células claras de rim direito. Realizou nefrectomia radical no mesmo ano. Em 2012 descobriu-se recidiva do câncer, com metástase pulmonar. Em 2012 iniciou tratamento com o sunitinibe (50 mg/dias alternados), permanecendo com a terapia até julho/2013, quando foi relatado toxicidade ao mesmo associada ao efeito adverso de hipertensão arterial sistêmica, o que ocasionou a suspensão do tratamento. Em setembro/2013 iniciou quimioterapia com associação de alfainterferona 2a (3 MUI/m² de segunda a sexta) e vimblastina (0,1 mg/kg por um dia) como dose de ataque e posteriormente com alfainterferona 2a as segundas, quartas e sextas e vimblastina de 15 em 15 dias. Segundo o prontuário, não é possível estabelecer o período de tratamento, pois não se tem mais o relato sobre o uso dessa terapia.

Caso 2

Paciente 2, sexo masculino, 49 anos e 66,5kg. Diagnosticado em 2010 com melanoma cutâneo maligno na perna direita. Em janeiro/2011 foi realizado exérese e tratamento auxiliar com radioterapia e quimioterapia. Em dezembro /2011 o paciente foi submetido ao processo de radioterapia adjuvante. Em março/2012 houve recidiva local (Breslow: 6mm, 3 mitoses por 10 campos de grande aumento (CGA)) com disseminação linfática para membros, narinas e tronco. Em janeiro/2013 iniciou quimioterapia com alfainterferona 2a (10 MUI SC de segunda a sexta) como dose para fase de indução por quatro semanas e posteriormente, como fase de manutenção iniciada em abril/2013, com alfainterferona 2a associada a dacarbazina uma vez na semana durante um mês. Foi relatado febre e calafrios na primeira dose

de alfainterferona 2a e astenia, hiporexia e náusea durante a segunda semana de tratamento. Durante a fase de manutenção relatou náuseas e vômitos de grau I e no dia 15/04/13 o paciente interrompeu o tratamento. Durante o tratamento foi relatado queda do estado geral, náuseas e vômitos, rinorréia, sangramento nasal, obstipação (de dois em dois dias), diurese, sonolência, cefaleia e sem contato social. Após foi prescrito um terceiro quimioterápico, ipilimumabe uma vez por semana, mas sem mais detalhes sobre a terapia. A evolução da doença continuou mesmo após a 3a linha de tratamento. O paciente era hipertenso e fazia uso de captopril 25 mg de 12/12 horas, hidroclorotiazida 25 mg/dia, Tramal® 100 mg 8/8 horas e Vonau®, coideína 30 mg, Rivotril® 0,5 mg em casos de emergência. A radioterapia foi prescrita como 200 rad/dia até atingir um total de 5000 rad, através do aparelho cobalto 60.

Caso 3

Paciente 3, sexo feminino, 32 anos e 61 kg. Diagnosticada em 2013 com melanoma maligno de pele metastático para linfonodo inguinal direito. Para o tratamento foi estabelecido radioterapia inguinal D5000 cGY (25/11/13 a 06/10/14) e alfainterferona 2a como adjuvante (3 MUI intramuscular). Na fase de indução o tratamento era administrado de segunda a sexta, durante um mês. Posteriormente, administrava-se as segundas, quartas e sextas – o tratamento foi de 27/02/14 a 14/03/14. Após, segundo o prontuário, não é possível estabelecer o andamento certo do tratamento, pois apenas se tem o relato nas consultas ambulatoriais que o tratamento com alfainterferona 2a continua. A paciente queixou-se de cefaleia, sonolência, mialgia e náuseas intensas. Antes da quimioterapia era administrado plasil 10 mg e ondasetrona 2 mg. Após inicio de atividade física, a paciente relatou melhora da mialgia. *Obs: medicamento adquirido por meio de ação judicial

5.2. Informações gerais

No ano de 2014 a média de pacientes foi 30 por dia, até para o mês de abril. Considerando que o atendimento é realizado de segunda a sexta, o total de pacientes atendidos em janeiro foi de, aproximadamente, 690. Não foi possível estabelecer valores para o ano de 2012 e 2013 porque no CACON não foi realizado registros que permitissem a apreciação desses dados.

No setor de quimioterapia do HUB, em 2012, foram atendidos 378 pacientes no primeiro semestre. Em 2013, 370 pacientes no primeiro semestre e 278 no segundo. Em 2014, até o mês de maio, foram registrados 287 pacientes em tratamento.

Tabela 3 – Pacientes atendidos na quimioterapia no CACON/HUB

Ano	Número de pacientes	Uso de interferona
2012	378	1*
2013	370 + 287	2
2014	287	1

*Critério de exclusão

A Tabela 4 descreve as informações sobre os três pacientes. Além disso, considerando esses pacientes, a média de idade é de 51,6 anos; dois são moradores do Gama e um da Ceilândia; os dois pacientes que realizaram cirurgia tiveram recidiva; dois pacientes realizaram radioterapia durante alguma fase do tratamento; e um paciente realizou quimioterapia anterior ao tratamento com alfainterferona 2a.

Tabela 4 – Dados sobre os pacientes do CACON/HUB que utilizaram alfainterferona 2a entre janeiro de 2012 a janeiro de 2014

Paciente	Variáveis					
	Diagnóstico	Sexo	Idade	Metástase	Tratamento com alfainterferona 2a	Cirurgia
1	Câncer renal	M	74	p/ pulmão	Ass. com vimblastina	Nefrectomia
2	Melanoma	M	49	p/ linfonodos	Ass. com dacarbazina	Exérese
3	Melanoma	F	32	p/ linfonodos	Monoterapia	-

5.3. Informações nos prontuários

Dos 3 prontuários analisados, em nenhum constatava a prescrição com nome completo do medicamento (alfainterferona 2a). Em um prontuário havia apenas o uso do símbolo alfa junto ao nome interferona (α) em uma folha das consultas ambulatoriais e em outro prontuário havia escrito interferona 2a apenas na folha de acompanhamento da quimioterapia.

A duração do tratamento com a alfainterferona 2a estava relatada de maneira incompleta em 2 prontuários; no prontuário dos pacientes 1 e 3 havia a duração do tratamento para a fase de indução (1 semana), mas não o tempo de duração da fase

de manutenção. No prontuário do paciente 2 havia a descrição da duração da fase de indução e manutenção. No prontuário do paciente 1 não se encontrou mais informações sobre a interferona após a consulta na qual houve a prescrição inicial do medicamento.

Quadro 6 – Observações sobre as informações analisadas no prontuário dos pacientes 1, 2 e 3

Prontuários	Parâmetros observados			
	Interferona	Outros tratamentos	Doença	Procedimentos diversos
Paciente 1	Informação incompleta sobre o tempo de tratamento prescrito; posologia incompleta; sem informação sobre o andamento do tratamento.	Sunitinibe – sem prescrição da duração do tratamento; posologia incompleta; relato da suspensão do medicamento por reação adversa. Vimblastina - sem prescrição da duração do tratamento; posologia incompleta; sem relato sobre o andamento do tratamento.	Descrição da doença completa. Poucos detalhes sobre a recidiva pulmonar.	Nefrectomia – descrição completa.
Paciente 2	Informação completa sobre o tempo de tratamento prescrito; posologia incompleta; informação sobre o fim do tratamento sem justificativa; informação sobre a diluição do interferona antes da administração.	Quimioterapia inicial – sem qualquer informação sobre o tratamento (medicamento, posologia, duração). Dacarbazina - prescrição da duração do tratamento; posologia incompleta; interrupção do tratamento sem descrição da justificativa. Ipilimumabe – sem prescrição da duração do tratamento; posologia incompleta; sem	Descrição da doença completa. Descrição da recidiva local e metástase.	Cirurgia (exérese) – descrição completa. Radioterapia – descrição detalhada.

		informação sobre o andamento do tratamento.		
Paciente 3	Informação completa sobre o tempo de tratamento prescrito; prorrogação do uso sem informação do fim do tratamento; posologia incompleta.	Sem outros medicamentos.	Descrição da doença incompleta. Descrição do local da metástase.	Radioterapia – descrição da dose e do tempo e local de tratamento.

Apesar de óbvia, em nenhum dos prontuários havia a indicação clínica da interferona.

5.4. Uso da interferona

Das 3 terapias com alfainterferona 2a, duas foram realizadas com o de 9 MUI SC e uma com 3 MUI IM. A alfainterferona 2a prescrita para a paciente 3, 3 MUI IM, foi obtido por meio de ação judicial. A alfainterferona 2a disponível no HUB é a de 9 MUI subcutâneo. O paciente 1 recebeu prescrição da dose de 3 MUI e o paciente 2, de 10 MUI. Os pacientes 1 e 2 utilizaram a interferona disponibilizada pelo HUB. A interferona do paciente 1 teve que ser diluído antes da administração.

Dos três pacientes, um relatou reação adversa relacionada ao uso da alfainterferona 2a, um descreveu sintomas que podem estar associados aos efeitos adversos ocasionados pela alfainterferona 2a e em um não havia relato de qualquer sintoma considerado como efeito adverso. Dois dos três casos tiveram o tratamento com interferona interrompido, sem relato do motivo.

No mínimo, 31 frascos de alfainterferona 2a (9 MUI subcutâneo) foram utilizados para o tratamento dos pacientes 1 e 2, obtidos na farmácia hospitalar do HUB. Não foi possível calcular a porcentagem da interferona utilizada para esses pacientes em relação a quantidade total utilizada pelo hospital porque os dados em relação ao estoque/quantidade de interferona foram perdidas ao se realizar a troca do sistema de informação da Farmácia Hospitalar no ano de 2013.

6. Discussão

6.1. Série de casos

Como a amostra foi pequena, não foi possível proceder a análises estatísticas apropriadas ao tipo de estudo proposto; por outro lado, além de demonstrar a baixa frequência de uso de interferona no grupo estudado, este fato permitiu a análise aprofundada de cada caso (a despeito das dificuldades relatadas acerca da coleta de dados), que são detalhados a seguir.

Caso 1

Os tumores renais correspondem a 2% de todas as neoplasias malignas. No Brasil estima-se uma incidência de 7-10 casos/100 mil habitantes/ano. Existem vários tipos histológicos de tumores malignos no rim: carcinoma de células claras (70-90%), papilíferos (10-15%), cromófbos (4-5 %), ductos coletores (1%) e sarcomatoides (1%) (SBU, 2014). O carcinoma de células renais começa no revestimento dos pequenos tubos que se acumulam para compor o rim. A maioria destes tumores é descoberta antes que tenha realizado metástase pela circulação sanguínea ou pelo sistema linfático a outros órgãos (ROBBINS et al, 2005b).

O paciente 1 apresenta o tipo de câncer mais frequente de câncer no rim. Segundo Paula (PAULA; SLVA; BERRIEL, 2012), esse tipo de câncer apresenta metástases em um terço dos pacientes após o diagnóstico e os locais mais comuns podem ser visualizados através do Gráfico 1. O pico de incidência está entre 50 e 70 anos, com idade média em torno de 66 anos e predomínio no sexo masculino.

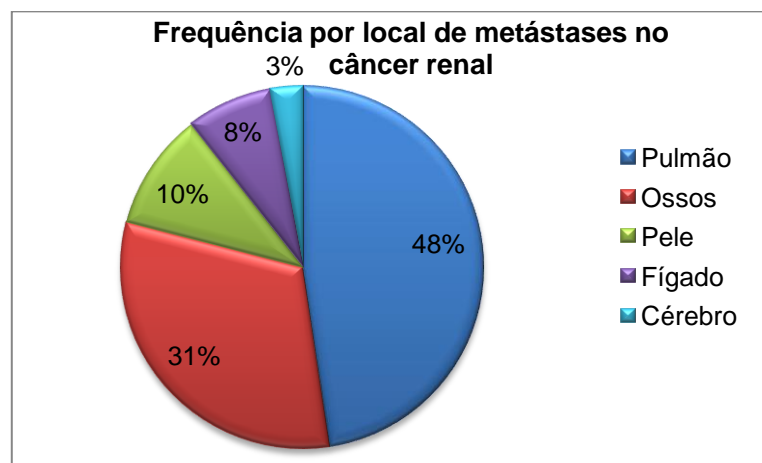


Gráfico 1 – Principais locais de metástases no câncer renal.

FONTE: PAULA; SLVA; BERRIEL, 2012.

O paciente 1 encontra-se dentro da estatística para essa neoplasia, estando na faixa etária de ocorrência da neoplasia e tem metástase pulmonar, a mais frequente das metástases para o câncer renal.

Para o tratamento da neoplasia renal maligna, o procedimento de nefrectomia radical é considerado o padrão-ouro, sendo que tratamentos adjuvantes (quimioterapia, radioterapia ou imunoterapia) não demonstram benefícios significativos (POMPEO et al, 2006).

Como o paciente teve recidiva do câncer, iniciou-se quimioterapia com sunitinibe, que é um medicamento que demonstra eficácia para carcinoma de células renais após nefrectomia (NCI, 2011b e NICE, 2011). O seu uso, neste caso, é recomendado pela FDA e vários estudos relatam o maior benefício do seu uso em relação a outras terapias (MOTZER, 2012 e FDA, 2011). No Brasil, o tratamento com sunitinibe para este tipo de câncer não é registrado pela ANVISA, mas devido a grande quantidade de evidências vários pacientes tem conseguido o tratamento gratuitamente através de processos judiciais (BRASIL, 2004A e DPU, 2010). O efeito adverso desenvolvido no paciente, hipertensão, é bastante relatado, sendo a suspensão do tratamento a medida terapêutica recomendada (NCI, 2011b; NICE, 2011 e FDA, 2011).

A alfainterferona 2a é a melhor escolha para pacientes com câncer de rim, como monoterapia após a nefrectomia, onde estudos comprovam que a associação com quimioterápicos não acrescentam benefícios ao prognóstico do paciente (POMPEU et al, 2006). Vimblastina é indicado para carcinoma renal e carcinoma de não-pequenas células de pulmão, dentre outras indicações (BRASIL, 2011B). Entretanto, não foram encontradas, na revisão bibliográfica realizada, diretrizes ou protocolos que recomendam a quimioterapia com vimblastina, como opção de tratamentos iniciais. Apenas o FTN (BRASIL, 2011B) traz uma associação com interferona que pode ser utilizada para carcinoma renal, mas não aponta esta como uma das melhores linhas de tratamento.

A associação de alfainterferona com vimblastina já foi estudada na década de 90 e revela benefício ao tratamento para câncer de rim, em relação a monoterapia com vimblastina (FOSSA et al, 1992; HERNBERG, MUHONEN, PYRHONEN, 1997; PYRHONEN et al, 1999). O FTN (BRASIL, 2011B) recomenda o tratamento com vimblastina 0,1 mg/kg/dia, por via intravenosa, a cada 3 semanas + alfainterferona 2a 3 MUI, por via SC ou IM, 3 vezes por semana na primeira semana; após, 18 MUI

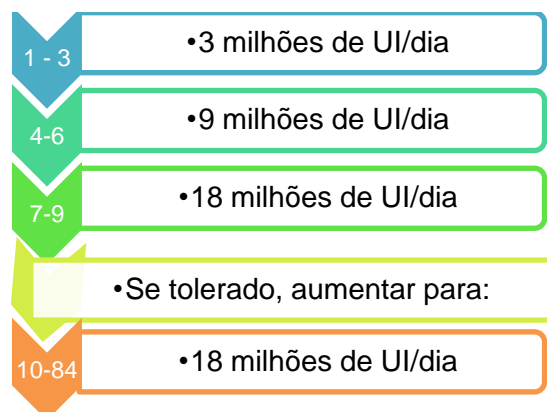
por semana nas semanas subsequentes. Observando a dose indicada para o paciente, percebe-se que a dose da interferona está muito inferior ao tratamento preconizado. Portanto é visível uma falha na associação prescrita para o paciente e, considerando que a quimioterapia tradicional não é tão efetiva contra o carcinoma de células renais e que estudos atuais mostram que a alfainterferona, sozinha, já produz efeito promissor (POMPEO et al, 2006), a associação deveria ter a dose de interferona ajustada e poderia se pensar na suspensão da vimblastina. Alguns estudos atuais comprovam a associação desses dois fármacos, porém para o tratamento de melanoma maligno (ATKINS et al, 2008) e de linfoma de Hodgkin (BATTY et al, 2012).

É importante ressaltar o cuidado com a administração da dose correta, pois a concentração disponível é de 9 MUI/0,5 mL e a quantidade que por vezes deve ser administrada é de 3 MUI. Segundo o fabricante (ROCHE, 2014) as seringas preenchidas destinam-se à administração de uma dose única e caso não seja administrado toda a dose, o medicamento restante não utilizado deve ser descartado.

Segundo a recomendação do fabricante (ROCHE, 2014), o tratamento com alfainterferona 2a para carcinoma renal deve seguir a seguinte proposta:

a) Monoterapia

Dose inicial: deverá ser programada para, no mínimo, 18 MUI diários e, se possível, 36 MUI diários durante um período total de 8 a 12 semanas. Recomenda-se o seguinte esquema escalonado, por dias:



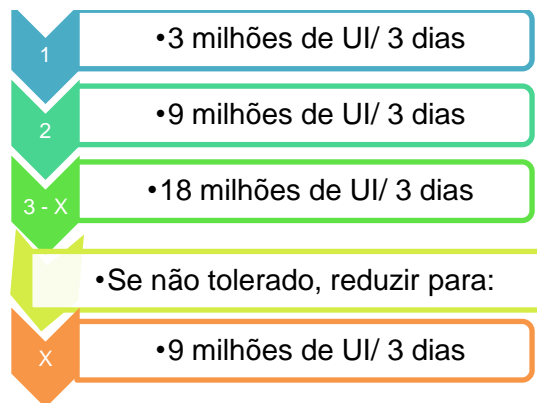
Dose de manutenção: deverá ser administrada três vezes por semana, na dose máxima tolerada pelo paciente, porém sem exceder 36 MUI.

Duração do tratamento: os pacientes deverão ser tratados durante um período mínimo de 8 semanas e, de preferência, durante 12 semanas, antes que o

médico decida continuar o tratamento para os pacientes respondedores ou descontinuar o tratamento para os pacientes não responsivos. Existem pacientes que foram tratados durante 16 meses consecutivos. A duração ideal do tratamento com alfainterferona 2a para carcinoma de célula renal avançado não foi determinada.

b) Associação com vimblastina:

Dose inicial: a alfainterferona 2a deve ser administrada segundo o esquema abaixo por semana, até atingir a semana 3 e deve permanecer com esse esquema até período estabelecido pelo médico (X):



A vimblastina deverá ser administrada concomitantemente, por meio de injeção intravenosa, de acordo com as instruções do fabricante, com uma dose de 0,1 mg/kg de peso corpóreo, uma vez a cada três semanas.

Duração do tratamento: os pacientes devem ser tratados por um período mínimo de 3 meses até, no máximo, 12 meses, ou até o desenvolvimento de doença progressiva. Os pacientes que atingiram resposta completa podem interromper o tratamento 3 meses após o estabelecimento da resposta.

Considerando o que POMPEO et al (2006) diz sobre o carcinoma renal, apesar da imunoterapia com interferona ter resultados limitados, alto custo e alta incidência de efeitos colaterais, é o único tratamento sistêmico disponível com benefício comprovado para doença metastática. Como conduta clínica, com os dados presentes, conclui-se que a melhor estratégia para o tratamento é a associação de nefrectomia seguida de imunoterapia com alfainterferona 2a. Para este paciente, a conduta para promover o URM está ligada principalmente a dose de interferona prescrita – seguindo o tratamento proposto pelo fabricante. Entretanto, deve-se considerar que a dose de efeito clínico pode ser intolerável para o paciente

e, como doses baixas não promovem efeito terapêutico, a sugestão seria a troca por outro medicamento mais tolerável para o paciente, caso este apresentasse reações adversas fortes.

Caso 2

O melanoma representa 4% do total dos cânceres cutâneos, sendo menos frequente que os carcinomas basocelular e epidermoide e dentre as neoplasias de pele, é o de pior prognóstico (BRASIL, 2013B). Forma-se a partir da proliferação e transformação maligna dos melanócitos, células produtoras de melanina que se originam embriologicamente da crista neural, sendo a pele seu principal sítio primário (BRASIL, 2013B e GOMES, 2011). A maioria desses tumores (70%) se desenvolve na pele normal, e os demais têm origem de nevos melanocíticos pré-existentes. Seu desenvolvimento é resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular, que podem ser causadas por ativação de proto-oncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomas (BRASIL, 2013B).

Mais frequente em pessoas de pele clara, o melanoma cutâneo afeta principalmente a faixa etária dos 30 aos 60 anos e acomete ambos os sexos, em igual proporção, sendo mais comum no dorso, em homens, e nos membros inferiores, nas mulheres (BRASIL, 2013B).

Em geral, as lesões são de fácil diagnóstico e possuem índices de cura superiores a 95% quando tratados precoce e corretamente. Embora a incidência de melanoma represente apenas cerca de 4% dos tumores de pele, este é considerado o tumor cutâneo de maior importância, pois possui elevado potencial de gerar metástases e a sua letalidade, representando mais de 79% das mortes por câncer de pele (KOUNALAKIS et al, 2012).

Para o tratamento, a conduta mais recomendada é a cirurgia para exérese do melanoma. É a única modalidade potencialmente curativa. O tamanho da incisão depende do tipo de classificação do tumor (DUMMER et al, 2010; LEE, MUKHI e LIU, 2012). Por falta de dados, não é possível fazer uma avaliação mais precisa do procedimento cirúrgico no caso do paciente.

Como terapia adjuvante à cirurgia, a radioterapia e o uso de alfainterferona em altas doses são os procedimentos mais recomendados. Entretanto, não são todos os casos que necessitam de tais tratamentos (DUMMER et al, 2010; LEE,

MUKHI e LIU, 2012). No caso do paciente 2, não é possível comentar sobre a quimioterapia inicial pois os medicamentos utilizados não foram descritos no prontuário. Todavia, a maioria dos estudos revelam que a quimioterapia adjuvante à cirurgia não representa eficácia global ao quadro do paciente, pois ensaios clínicos randomizados mostraram que nenhum dos agentes quimioterápicos prescritos isoladamente ou em combinação provou benefício quando comparado a qualquer observação ou placebo (BRASIL, 2013B).

Apesar do benefício comprovado, a radioterapia deve ser reservada para situações em que a recorrência local está associada a elevado grau de morbidade, pois um ensaio clínico randomizado demonstrou uma sobrevida livre de doença superior mas uma redução da sobrevida global nos pacientes tratados com radioterapia em comparação com os pacientes selecionados para observação (sobrevida global 2,6 vs 3,9 anos) (GOMES, 2011).

Quando há excisão do melanoma com margens estreitas, geralmente ocorre recidiva local, já que lesões satélites (até 2 cm do tumor primário) são bastante comuns (BRASIL, 2013B). Não se pode afirmar que este foi o caso do paciente pois não se sabe qual foi a margem removida junto com o melanoma.

No prognóstico do melanoma cutâneo, segundo a Portaria nº 357, de 8 de abril de 2013 (BRASIL, 2013B), fatores como profundidade de invasão da lesão (espessura), da existência de comprometimento linfonodal e de metástases à distância são determinantes. Outros fatores reconhecidos por exame histopatológico também são importantes fatores prognósticos independentes, como:

- ulceração
- ausência de regressão tumoral e de infiltrados linfocitários
- alta taxa mitótica (número de mitoses por mm²)
- invasão vascular.

O índice de Breslow, que avalia a profundidade do tumor em milímetros, é o principal fator usado para estadiamento do melanoma cutâneo e base indispensável para o tratamento. As metástases sistêmicas implicam um prognóstico reservado, com sobrevida média de 6-9 meses após o reconhecimento da disseminação metastática. Pacientes com acometimento metastático cutâneo ou linfonodal exclusivo, têm a melhor sobrevida. A seguir, encontram-se os pacientes com metástases pulmonares. O pior prognóstico é reservado aos pacientes com

metástases viscerais (extrapulmonares) ou com elevação de DHL (desidrogenase láctica) (BRASIL, 2013B).

Segundo a classificação de tumores malignos (TNM) para melanoma cutâneo, o paciente encontra-se no estadio IV (BRASIL, 2004B). O aumento da espessura do tumor diminui sobrevida (a sobrevida aos 10 anos para tumores >6 mm é de 42%). Se há 1 mitose/mm², já ocorre o aumento do risco de metastização (GOMES, 2011). O índice mitótico expressa-se em baixo, médio e alto, de acordo com o número de mitoses por mm², quando são: inferiores a 1, entre 1 e 4, e mais de 4 mitoses, respectivamente. A presença de mitoses na derme está associada a uma diminuição da sobrevida (ALMEIDA, 2010). O encontro de mitoses é relacionado diretamente à menor sobrevida do paciente e também ao aparecimento de metástases linfonodais. Porém há melanomas com índice mitótico baixo com comportamento agressivo (MULLER et al, 2003).

Observando o quadro do paciente - Breslow: 6mm, 3 mitoses por 10 CGA e disseminação linfática para membros, narinas e tronco – nota-se que há um mau prognóstico e, correlacionando com a alta letalidade do melanoma, é de extrema importância o início de um tratamento para prolongar a vida do paciente. Gomes (2011) cita que a sobrevida média neste caso é de 8-9 meses e uma sobrevida global aos 3 anos é inferior a 15%, com a morte em decorrência do câncer na maioria dos casos. É claro que a vontade do paciente seja considerada, mas geralmente a maioria opta pelo tratamento.

Apesar dos avanços da quimioterapia, inclusive da imunoterapia, o sucesso no tratamento medicamentoso do melanoma avançado permanece com limitações, e o prognóstico da doença metastática é reservado (BRASIL, 2013B). Vários quimioterápicos tem demonstrado uma melhora superficial no quadro do paciente, mas sem aumento da sobrevida global.

A dacarbazina é o único agente citotóxico aprovado pela FDA para o tratamento do melanoma metastático. Regimes de quimioterapia com associação à base de dacarbazina geralmente confere aumento de toxicidade, sem melhorias na sobrevivência global ou livre de progressão em comparação com dacarbazina em monoterapia. Alternativas a dacarbazina também incluem o paclitaxel, um agente de estabilização de microtúbulos, muitas vezes com carboplatina (BRASIL, 2004B).

Apesar do FDA ter aprovado duas novas terapias para o tratamento do melanoma avançado, vemurafenib e um agente estimulador imunológico,

ipilimumabe, limitações em relação ao tratamento permanecem, pois os agentes aprovados mostraram taxas de resposta baixas ou de duração relativamente curta (GARBE et al, 2011; GOMES, 2011; BRASIL, 2004B). O papel do ipilimumabe como terapia adjuvante no estadio III está a ser estudado, mas já foi aprovado para o tratamento do estadio IV (GOMES, 2011).

Segundo as diretrizes da Portaria nº 357, de 8 de abril de 2013 (BRASIL, 2013B), aprovada pelo Ministério da Saúde, ao se constatar metástase, a dacarbazina deve ser utilizada como primeira linha de tratamento. Como outra opção, a interleucina-2 pode ser considerada, mas não é estabelecida como linha de tratamento. Por não oferecer vantagens significativas, por falta de evidências claras sobre sua eficácia e pelo alto custo, o tratamento com interferona, vemurafenibe e ipilimumabe não são recomendadas pelas diretrizes. Por falta de opções medicamentosas, apesar de não recomendar como tratamento, na própria Portaria diz que estes medicamentos, sob responsabilidade da instituição, podem ser utilizadas, e conforme novos estudos revelem eficácia dos mesmos, devem ser submetidos a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (BRASIL, 2013B). O FTN, contrário à Portaria, já indica a associação de dacarbazina e interferona para o melanoma metastático (BRASIL, 2011B).

Analisando o caso do paciente, observamos alguns conflitos. A alfainterferona 2a é altamente recomendada logo após a cirurgia de excisão, como um adjuvante (DUMMER et al, 2010; GARBE et al, 2011; BRASIL, 2004B). O tratamento com alfainterferona 2a como monoterapia exclusiva não demonstra grandes benefícios ao caso, é limitada uma vez que as respostas do tumor têm sido largamente confinadas a pacientes com pequenos volumes de doença no tecido cutâneo e a duração média da resposta é de apenas 4 meses (BRASIL, 2013B). O tratamento preconizado é o uso de dacarbazina, porem o tratamento foi iniciado com alfainterferona 2a. Entretanto, após a primeira fase de tratamento, o medicamento foi associado ao uso de alfainterferona 2a, tornando o tratamento mais racional para o caso.

Os sintomas relatados após a quimioterapia estão altamente ligados às reações adversas encontradas com o uso de alfainterferona 2a (LACY et al, 2010 e SHSP, 2011).

Das reações adversas muito comuns, frequente em 10% dos pacientes que utilizam a alfainterferona 2a, o paciente apresentou febre, calafrios, cefaleia, perda de apetite e náusea. Das reações adversas comuns, que ocorrem entre 1% e 10%

dos pacientes, o paciente apresentou vômitos. Das reações adversas incomuns (0,1% e 1%), depressão e sonolência. Das reações adversas raras (0,01% e 0,1%), prisão de ventre, rinorreia e epistaxe (sangramento nasal). Considerando a dose que foi administrada para o paciente, percebe-se que este apresentou considerável sensibilidade/toxicidade ao medicamento. Observando e considerando este detalhe, o tratamento com este medicamento deve ser repensado para o paciente, pois é necessário o ajuste de dose e, já em doses baixas, foi relatado muitos efeitos adversos. A diurese relatada pelo paciente não pode ser considerada um efeito adverso da alfainterferona 2a porque o medicamento causa exatamente o efeito contrário (ROCHE, 2014).

Os sintomas que podem estar relacionados a efeitos adversos oriundos da administração de dacarbazina, para este paciente, são cefaleia, indisposição, febre, náuseas e vômitos (BRASIL, 2011B).

Considerando a falta de resposta ao tratamento e a falta de opções terapêuticas, a escolha do ipilimumabe para prosseguimento da terapia é correta, pois estudos mostraram sua resposta contra o melanoma cutâneo (GARBE et al, 2011).

Observa-se que mesmo após a quimioterapia com um terceiro agente, a evolução da doença continuou. O que é esperado, já que a quimioterapia disponível não demonstra grandes avanços no tratamento do melanoma.

Considerando a comorbidade apresentada pelo paciente (hipertensão), o tratamento deve ser analisado em busca de interações entre os medicamentos utilizados. Através da análise os seguintes itens devem ser destacados:

Quadro 7 – Medicamentos não-oncológicos utilizados pelo paciente 2

Medicamento	Efeitos adversos relacionados com o caso	Interações medicamentosas	Fonte
Captopril	Cefaleia	Alfainterferona 2a tem a efetividade/toxicidade aumentada	BRASIL, 2011B
Hidroclorotiazida	-	Aumenta efeito do captopril	BRASIL, 2011B
Codeína	Obstipação, náusea, vômito, sedação, sonolência, cefaleia	Rivotril - possível depressão respiratória aditiva	BRASIL, 2011B
Rivotril (clonazepan)	Sonolência, cefaleia	-	BRASIL, 2011B
Vonau (ondansetrona)	Obstipação, cefaleia, sonolência, febre	-	BRASIL, 2011B

Tramal	Dor de cabeça, sonolência, vômito, constipação	-	PFIZER, 2014
--------	--	---	--------------

Percebe-se que a maioria dos efeitos adversos apresentados pela paciente estão presentes em quase todos os medicamentos. O sintoma de diurese relatado pelo paciente pode estar associado ao uso de hidroclorotiazida, quem tem efeito diurético. Não é possível retirar as medicações porque são para controle da hipertensão e da dor e enjoo relacionados ao câncer e seu tratamento. Considerando os efeitos adversos da alfainterferona 2a e ligando ao fato que o captopril aumenta o seu efeito, o captopril poderia ser modificado por outro medicamento. Entretanto, dois pontos são relevantes aqui: o uso do alfainterferona 2a foi interrompido, o que retira o risco de toxicidade para o paciente; e como o paciente possui polifarmácia (utiliza vários medicamentos) e não há relato exato do início dos sintomas, não se pode afirmar com precisão que os efeitos adversos são de determinado medicamento.

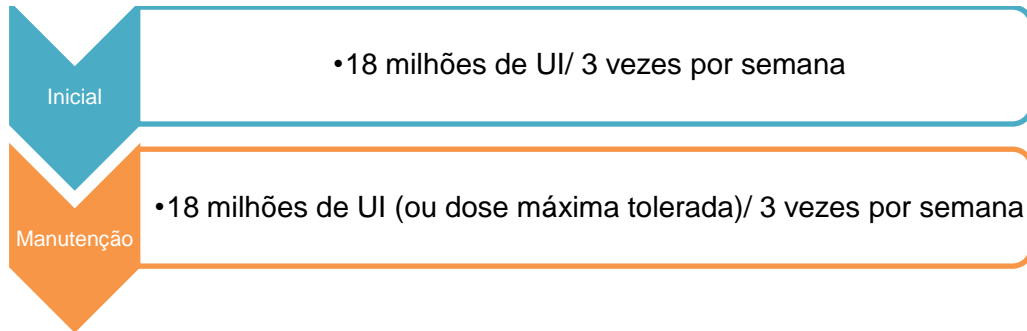
Um detalhe interessante é que a alfainterferona 2a é contra-indicada para pacientes com doença no coração. A interferona pode reduzir a atividade de enzimas do fígado, interferindo na eficácia/toxicidade de medicamentos que utilizam essa via – o que pode estar relacionado aos efeitos adversos frequentes relatados pelo paciente (ROCHE, 2014). Através desses dados pode-se pensar também no risco de utilizar a alfainterferona 2a para pacientes hipertensos. Estudos mostraram que o uso de PGAa ou betainterferona em pacientes hipertensos aumentou a frequência da ocorrência de retinopatia (RAZA e MITTAL, 2013; PANETTA e GILANI, 2009). Entretanto, na revisão bibliográfica realizada, não se encontrou comparação entre alfainterferona 2a e risco para pacientes hipertensos.

Para o melanoma, o FTN (BRASIL, 2011B) recomenda o seguinte tratamento com dacarbazina:

- 2 a 4,5 mg/kg/dia, por via intravenosa, durante 10 dias; pode ser repetido em intervalos de 4 semanas; ou
- 250 mg/m²/dia, por via intravenosa, durante 5 dias; pode ser repetido a cada 3 semanas;
- Ou então, 850 mg/m² por infusão intravenosa em intervalos de 3 semanas.

Não é possível comparar o tratamento recomendado com o indicado para o paciente pois não se tem dados de posologia e duração do tratamento.

Para o tratamento com interferona, o fabricante recomenda (ROCHE, 2014):



Duração do tratamento: os pacientes devem ser tratados durante um período mínimo de oito semanas e, preferencialmente, por, pelo menos, 12 semanas, antes que o médico decida continuar o tratamento para os pacientes respondedores ou descontinuar em não respondedores. Existem pacientes que foram tratados durante até 17 meses consecutivos. A duração ideal do tratamento para melanoma maligno avançado ainda não foi determinada.

Através deste protocolo, observamos que a dose utilizada pelo paciente está abaixo da dose recomendada – o paciente utiliza a metade da dose indicada (9MUI). A dose baixa pode justificar a baixa resposta terapêutica. O aumento da dose não seria indicado pois o paciente já apresentava muitos efeitos adversos com a dose baixa. Se aumentasse, os efeitos seriam ainda mais tóxicos, provavelmente causando o abandono do tratamento pelo paciente. O mais recomendado, portanto, é a troca do medicamento, o que foi observado neste caso, onde inciou-se a terapia com ipilimumabe.

Caso 3

Apreciando o que foi dito no caso 02 sobre a doença e tratamento do melanoma, a paciente encontra-se dentro da faixa etária de ocorrência do câncer e a metástase presente também é frequente na doença. Embora o tratamento curativo seja a cirurgia de ressecção completa da lesão primária, a radioterapia mantém-se útil para casos selecionados de tumores irresssecáveis, quando o resultado cosmético da cirurgia for desfavorável, principalmente em estruturas da região da face, da cabeça e do pescoço. A radioterapia permanece como uma modalidade de tratamento paliativo, principalmente no sistema nervoso central, na coluna vertebral e nos ossos. O uso de radioterapia adjuvante após ressecção linfática diminui a recidiva local, mas não aumenta a sobrevida global. Pode ser considerada para

pacientes com alto risco de recidiva local após linfadenectomia radical, mas não está isento de toxicidade adicional e o risco-benefício deve ser amplamente discutido com os pacientes antes de sua utilização (BRASIL, 2013B).

Resultados promissores foram relatados com o uso de alfainterferona 2a, que se tornou uma opção de tratamento na Europa e nos EUA para pacientes com melanoma ressecado com linfonodo positivo e é considerado para pacientes com linfonodos negativos, cujo risco de recorrência é estimada em 30%-40% ou mais (estádio IIB e IIC) (BRASIL, 2013B).

Para esta paciente, duas observações podem ser feitas quanto ao tratamento. Primeiramente, o fato de não realizar a cirurgia para exérese do melanoma, conduta altamente adotada neste tipo de câncer, pode piorar o prognóstico da paciente. Entretanto, por falta de informações mais detalhadas, não se sabe se o caso da paciente se situava nos raros casos em que não se realiza a cirurgia pelo procedimento trazer mais malefícios que benefícios. Outro ponto está ligado a dose do tratamento com a interferona prescrita. Estudos comprovaram que a alfainterferona 2a apresenta eficácia no tratamento se aplicada em altas doses, 20 MUI no tratamento de ataque e 10 MUI na fase de manutenção (GOMES, 2011). A duração do tratamento, para que se obtenha resposta significativa, deve ser maior que 4 meses. Porém, como o caso é recente e não se tem dados completos, não é possível estabelecer se o tratamento está incorreto. Entretanto, pode-se observar que a dose de tratamento está abaixo do que é preconizado (BRASIL, 2013B e ROCHE, 2014).

Quanto aos efeitos adversos relatados, todos são descritos como frequentes ao uso de alfainterferona 2a (BMA e RPSGB, 2013; LACY et al, 2010; ROCHE, 2014). É interessante notar que a dose administrada é considerada muito baixa, e mesmo assim a paciente relata frequência nos efeitos adversos. Portanto, um aumento de dose pode ser um risco para a paciente. Se por um lado a dose permanece baixa para reduzir os efeitos adversos, por outro a resposta terapêutica pode ser mínima para a paciente, fazendo com que a doença continue se alastrando. Neste caso torna-se difícil a avaliação do que é melhor para a paciente, sendo recomendada a procura por novas terapias ou o aumento da dose até o máximo que a paciente tolerar – como no caso dos paciente 2.

Como discutido anteriormente, esta é a paciente que utiliza o medicamento obtido através de ação judicial. Aliando o fato do medicamento demonstrar a mesma

eficácia independente da via administrada (MUFANO et al, 1998) e que a dose utilizada é muito abaixo do que é preconizado (BRASIL, 2013B e ROCHE, 2014), o uso deste medicamento para esta paciente se torna um uso não racional de medicamento. Este tratamento está aumentando o custo de verbas sem oferecer uma melhoria significativa para paciente. A sugestão é que seja realizada uma melhor análise do caso, procurando saber o fundamento que justifique o tratamento com dose inferior a dose de tratamento indicada e o motivo de ser prescrito o medicamento por via IM. Seria sugerida também, dependendo das respostas obtidas, a tentativa de tratamento com a alfainterferona 2a disponibilizado pelo hospital.

6.2. Informações gerais

O registro de atendimento da quimioterapia é dividido em dois semestres, razão pelo qual os pacientes que fazem tratamento em ambos são contabilizados em dobro, como se não tratassem do mesmo indivíduo. É importante relatar que muitas das análises não puderam ser realizadas completamente por falta de dados. A maioria das informações, além das contidas nos prontuários, dependem de um sistema para controle de informação e rastreabilidade. Entretanto, a fiscalização do registro desses dados nem sempre é realizada de maneira eficaz, ficando muitos dados sem qualquer registro. Esses fatos dificultaram ou impossibilitaram o acesso a informações, o que prejudicou alguns dos resultados finais.

Apesar da falta de adesão frequente à quimioterapia, por efeitos adversos graves ou ineficácia do tratamento, novos medicamentos costumam ser prescritos ou então há alteração da posologia para que o paciente possa dar continuidade ao tratamento (LIU et al, 1997; MARQUES e PIERIN, 2008 e SOUZA et al, 2013). Segundo BATISTA (2012), um paciente oncológico é considerado aderente (100%) se cumpre o esquema de tratamento previsto, isto é, não são perdidas doses nem são tomadas doses para além das prescritas e se estas são tomadas no tempo correto. Apesar do frequente abandono a quimioterapia, espera-se que o número de pacientes não reduza porque a gravidade da doença constitui um fator que favorece a continuação ou substituição do tratamento - que implica, de uma maneira ou de outra, na continuação do paciente na quimioterapia.

No período de janeiro de 2012 a janeiro de 2014 apenas 3 pacientes do CACON/HUB realizaram tratamento com interferona. Este baixo número é esperado

porque o medicamento tem indicações específicas e, no Brasil, é mais indicado para o tratamento de hepatites. Pelo fato do Ministério da Saúde indicar a sua escolha em raras ocasiões e pelo alto custo, o uso da interferona ainda é relativamente baixo. A alfainterferona 2a foi liberado pelo SUS, segundo a Portaria GM nº 1.318 de 23/07/02, para uso como antiviral (BRASIL, 2002). Mesmo assim, o medicamento não faz parte da RENAME e a própria Portaria diz que hospitais devem utilizar o medicamento em casos extremos. Considerando todos esses fatores, o uso infrequente da interferona é justificado principalmente pelas indicações específicas, que no caso do câncer, são ainda mais reduzidas, sendo poucos os protocolos que o indicam como escolha segura. No HUB, o câncer de origem hematológica é tratado pelo setor de hematologia, e nesses casos há uma maior indicação de interferona. Portanto, como foram analisados apenas pacientes do CACON, esse resultado representa um reflexo real do uso da interferona na oncologia no HUB.

Em 2006, a estimativa para novos casos de câncer no Brasil era de 234.570 para homens e 237.480 para mulheres (BRASIL, 2006). Em 2014, são esperados 302.350 novos casos para homens e 274.230 para mulheres. Apesar do valor ser maior para homens, analisando o número por estado, vemos que para o DF os valores são inversos, sendo a maior quantidade de casos previsto em mulheres – os dados podem ser comparados por meio do Gráfico 2 (BRASIL, 2014b).

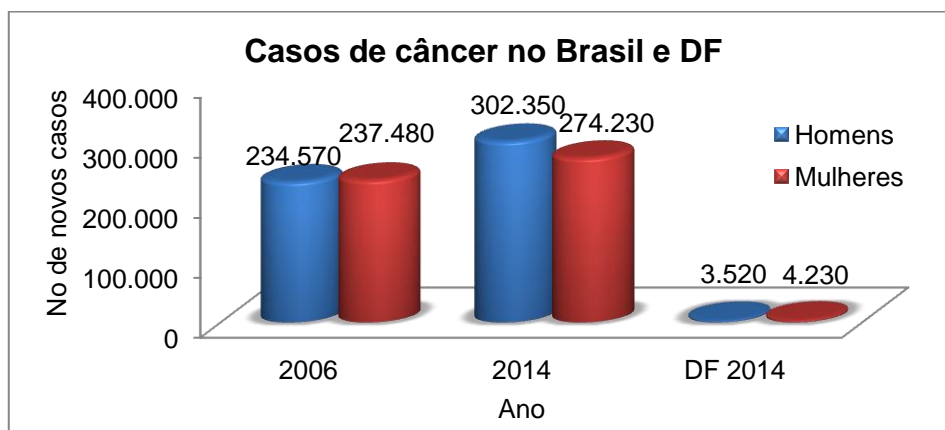


Gráfico 2 – Novos casos de câncer por sexo no Brasil e no DF.

FONTE: Adaptado de Estimativa 2014 (BRASIL, 2014b) e A situação do Câncer no Brasil (BRASIL, 2006).

O registro de casos de câncer por região administrativa (RA) não foi encontrado. Para comparar a ocorrência da doença foi analisado a mortalidade por neoplasias em cada RA (Gama e Ceilândia), dado disponibilizado pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (Brasil, 2012b). No ano de 2012, no Gama, o

número de mortes por neoplasias foi 130 (17,5%) e na Ceilândia, houve 339 casos (17,8%) - mostrando que há um número considerável de casos nestas RA's, que são os locais de origem dos pacientes incluídos no estudo.

Os tipos de câncer contemplados pelo estudo foram o carcinoma renal e melanoma. Segundo o INCA (BRASIL, 2014b), o melanoma cutâneo corresponderá a 1,02% dos casos de neoplasias malignas no ano de 2014, no Brasil (no DF com taxa de 3,49 para cada 100 mil habitantes). No estudo citado, não há dados exclusivos para o carcinoma renal.

Os dois tipos de neoplasias analisadas tem a ocorrência baixa no Brasil, sendo a ocorrência de câncer de rim um pouco mais frequente que a do melanoma. Segundo protocolos e diretrizes desses tipos de neoplasias, o uso da alfainterferona 2a é mais recomendada para o carcinoma renal, tendo um respaldo clínico inferior para o tratamento do melanoma (BRASIL, 2013B e POMPEO et al, 2006).

Em ambos os casos, a cirurgia é uma prática altamente recomendada (DUMMER et al, 2010; GARBE et al, 2011 e POMPEO et al, 2006). Dos três apenas em um caso não houve procedimento cirúrgico, conduta estabelecida provavelmente por não apresentar benefícios para o caso. A radioterapia também é recomendada para os dois tipos de câncer, mas como tratamento adjuvante a cirurgia (BRASIL, 2013B e POMPEO et al, 2006). Em um dos casos, a radioterapia foi utilizada como tratamento principal, contrariando as evidências de baixa efetividade desse tratamento sem a cirurgia prévia. A cirurgia não é aplicada para casos selecionados de tumores irresssecáveis, quando o resultado da cirurgia for desfavorável, principalmente em estruturas da região da face, da cabeça e do pescoço. Nestes casos, a radioterapia pode ser efetiva, porem como tratamento paliativo (BRASIL, 2013B).

A maioria dos estudos e protocolos relacionados as neoplasias dos casos descritos indicam o uso da alfainterferona 2a como monoterapia ou adjuvante a algum procedimento. Entretanto, novos estudos têm mostrado que há benefícios com a associação de quimioterápicos a interferona, seja para maior eficácia ou redução de efeitos adversos (ESCUDIER et al, 2007; MELICHAR et al, 2013; FOSSA et al, 1992 e HERNBERG, MUHONEN, PYRHONEN, 1997). As duas associações realizadas com a alfainterferona 2a tinham algum respaldo científico (ATKINS et al, 2008), mas uma delas (alfainterferona 2a e dacarbazina) pode não ter representado benefício real para o paciente (BRASIL, 2011B e GARBE et al, 2011).

Segundo estudo randomizado de fase II e III (BAJETTA et al, 2006 e RIDOLFI et al, 2002), a associação demonstrou aumento da toxicidade sem aumento da eficácia no uso desse esquema de associação.

6.3. Informações nos prontuários

Durante a coleta dos dados por meio do prontuário, observou-se uma superficialidade nas informações. A maioria das descrições, do tratamento, procedimento ou da doença, não estavam completas em uma das folhas da consulta ambulatorial, sendo precisa ler praticamente todo o prontuário para conseguir juntar os dados e analisar o caso (Quadro 6). O Conselho Federal de Medicina (CFM), através da Resolução nº 1.638/02, conceitua o prontuário do paciente como o documento único constituído de um conjunto de informações, sinais e imagens registradas, geradas a partir de fatos, acontecimentos e situações sobre a saúde do paciente e a assistência a ele prestada, de caráter legal, sigiloso e científico, que possibilita a comunicação entre membros da equipe multiprofissional e a continuidade da assistência prestada ao indivíduo (TEIXEIRA, 2012).

São elementos integrantes do prontuário do paciente, segundo TEIXEIRA (2012) os itens abaixo relacionados, dentre outros inominados que contenham informações que digam respeito ao doente:

- a) ficha de anamnese;
- b) exames físico e clínico;
- c) histórico, registros, diagnóstico, prescrição, ocorrências, evolução, anotação e relatório da assistência do pessoal de enfermagem;
- d) ficha de evolução do estado de saúde do paciente;
- e) ficha de prescrição terapêutica;
- f) ficha de registro de resultados de exames laboratoriais, complementares e de outros métodos diagnósticos auxiliares;
- g) relatórios de anestésias e cirurgias;
- h) lâminas e laudos cito-histopatológicos ou anatomopatológicos;
- i) cópias de atestados e de solicitação de exames;
- j) radiografias.

O Conselho Regional de Medicina do DF criou um guia sobre o prontuário médico e descreveu os principais erros encontrados, a importância de se preencher corretamente o prontuário, medidas para garantir um bom prontuário e informações

adicionais. Uma informação que merece destaque é que para o ensino e a pesquisa, segundo o CRM-DF (2006, p. 12):

O prontuário possibilita análise de grande quantidade de casos, mesmo atendidos em ocasiões distintas. Facilita o estudo dos diagnósticos e a avaliação da terapêutica adotada. Faculta a análises de casos em reuniões científicas. Oferece dados que permitem formar indicadores sobre mortalidade, morbidade, prevalência e incidência de morbidades, elaboração de fichários estatísticos sobre pacientes, doenças e tratamentos, itens essenciais para investigações epidemiológicas. As imperfeições dos prontuários têm sido obstáculos para mais pesquisas, o que evidentemente causa restrições à assistência médica e à medicina preventiva, sobretudo as promovidas pela administração governamental. Em relação ao diagnóstico e à terapêutica escolhida, possibilita comparação de diversas condutas. Lamentavelmente, o elevado número de prontuários descartados em atividades de pesquisas, por terem seus dados incompletos, determina a perda de muitos casos interessantes para a medicina.

Este relato descreve perfeitamente as dificuldades encontradas nos prontuários. Com o preenchimento completo do prontuário sobre qualquer informação do paciente será garantido a reprodutibilidade do caso para qualquer pessoa que ler o prontuário, evitando suposições incorretas ou dúvidas sobre o caso.

Sabe-se que erros relacionados a medicação em hospitais provocam mais de 7.000 mortes por ano nos Estados Unidos da América, acarretando importantes custos tangíveis e intangíveis. No Brasil ainda não estão disponíveis estatísticas precisas de óbitos relacionados a erros de medicação (BRASIL, 2013A). Considerando o tratamento com a alfainterferona 2a, seria importante a informação completa sobre a prescrição do medicamento para evitar qualquer tipo de erro. A prescrição deveria ser conforme explicadas no quadro abaixo:

Quadro 8 – Estrutura da prescrição de medicamentos conforme administração por via intramuscular ou subcutânea

uso intramuscular	uso subcutâneo
Nome do medicamento + concentração + forma farmacêutica + dose + diluente + volume + via de administração + posologia + orientações de administração e uso.	Nome do medicamento + concentração + forma farmacêutica + dose + volume + via de administração + posologia + orientações de administração e uso.

Exemplo: intramuscular com diluição ceftriaxona 1g, frasco-ampola. Diluir 1g em 3,5 mL de lidocaína 1%. Fazer a solução obtida, via intramuscular profunda (região glútea) de 12/12h;	Exemplo: Subcutâneo sem diluição: heparina sódica 5.000 unidades internacionais/0,25mL, ampola. Fazer 0,25mL subcutânea de 12/12h.
Exemplo: intramuscular sem diluição vitamina K (fitomenadiona) 10mg/mL, ampola. Fazer 1mL via intramuscular profunda (região glútea), 1x ao dia.	

FONTE: adaptado (BRASIL, 2013A).

6.4. Uso da interferona

Para compreensão da diferença de ação entre a alfainterferona 2a subcutânea e intramuscular, buscou-se na literatura pesquisas que comparasse ambos. Entretanto, na revisão realizada um único estudo foi encontrado, mas que comparava a betainterferona 1a. Esse estudo mostra que ambas as injeções de interferona, SC e IM, são bem toleradas. A incidência de eventos adversos foi alta, mas estava relacionada a dose elevada utilizada no estudo, e não houve diferenças significativas na incidência ou na natureza dos eventos adversos entre os três grupos (Rebif® SC e IM e Avonex® IM). Por fim, eles concluem que a administração SC ou IM dos três medicamentos são bioequivalente em termos de farmacocinética e farmacodinâmica (MUFANO et al, 1998). Como o estudo é antigo, 1998, e não é da alfainterferona 2a, outro mecanismo de busca de dados foi realizado. Analisando a bula do produto da empresa BLAUSIEGEL (2014) – que fabrica o medicamento para as duas vias – observou-se que diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas não são relatadas pelo fornecedor, entretanto ele faz algumas advertências sobre o uso de uma via ou de outra em alguns casos:

- Reticuloendoteliose leucêmica: Para pacientes com trombocitopenia ($<5 \times 10^{10}$ plaquetas/L) ou com risco de sangramento, é recomendada a administração SC.
- Linfoma Non-Hodgkin's em monoterapia deve ser utilizado via SC; ao realizar associação com quimioterapia, o fabricante recomenda via SC ou IM.
- Para hepatite B crônica, recomenda via SC.
- Para condiloma acuminado local, via SC.

Considerando o estudo de MUFANO et al (1998) e da BLAUSIEGEL (2014), não é observada diferença significativa no efeito de acordo com as vias de administração. Se realmente essa diferença for nula, o tratamento obtido por via judicial apenas acarreta em ônus ao governo, pois ele está pagando mais caro por

um tratamento que tem a mesma resposta que o medicamento disponível no HUB, exceto se fatos citados na referida ação judicial, e indisponíveis no prontuário, justifiquem, dada uma peculiaridade da situação, a escolha por uma via de administração específica. Para comparação do tratamento utilizaremos a Tabela 5. Apesar de não constar no prontuário a informação do nome do medicamento que a paciente usou, sabe-se que se trata do fabricado pela Blausiegel® porque é a única empresa que comercializa alfainterferona 2a 3MUI via intramuscular, no Brasil.

Tabela 5 – Preço da alfainterferona 2a

Medicamento	Apresentação	Via	Laboratório	Preço
Roferon A	9 MUI ser. preenchedor 0,5 ml	SC	ROCHE	R\$ 283,02
Alfainterferona 2a	3 MUI FA	IM	BLAUSIEGEL	R\$ 101,99

FONTE: adaptado (CENTRAL X, 2014).

Aparentemente, o tratamento via IM parece ser a melhor opção, já que tem o custo menor. Porém, o cálculo deve ser feito por dose. Assim, o custo de 9 MUI do medicamento via IM sairia R\$305,97, cerca de R\$23,00 mais caro. Deve-se considerar também que a interferona via SC já tinha sido adquirido pela farmácia do hospital e que o uso dela não traria mais gastos ao governo, apenas usar-se-ia o que já foi comprado. Pensando-se no uso da interferona via IM, foi gasto verba com o processo judicial e com o fármaco, além de fazer com que o medicamento disponível (SC) permanecesse sem uso.

Outra informação importante sobre o uso da alfainterferona 2a nos pacientes é que, em um caso, ele foi prescrito com dose de 10 MUI, sendo que o utilizado foi o de 9 MUI. Não é possível estabelecer se a diferença de 1 MUI na concentração do fármaco faz uma diferença singular no tratamento, mas é importante notar que provavelmente os médicos do CACON/HUB não foram informados sobre a concentração do fármaco disponível no hospital, ou se o volume administrado foi corrigido para 10 MUI.

O Quadro 3 relata as especificações dos fabricantes de interferona para cuidados prévios e durante o tratamento com o medicamento. Entretanto, não foi observado o pedido ou resultado de tais exames com a finalidade de medida de precaução, em nenhum dos casos. O uso dos parâmetros indicados pelos fabricantes garante ao paciente uma margem de segurança contra efeitos adversos graves, promovendo o uso mais seguro da terapia.

Ainda sobre o uso da alfainterferona 2a, há falta de adesão ao tratamento, já que em $\frac{2}{3}$ dos casos houve interrupção do tratamento. Esta falta de adesão é justificada pelos efeitos adversos e ineficácia do tratamento, já que a doença continuou progredindo após o início da terapia.

Durante as pesquisas sobre o número de interferonas no almoxarifado da farmácia hospitalar, descobriu-se que todo o lote disponível havia vencido. Apesar de não ser informada a quantidade perdida, este dado é um indicatário de má gestão de estoque.

7. Conclusão

Este estudo teve resultados limitados devido a dificuldade com a obtenção de dados no hospital e com a pesquisa científica, principalmente aquelas relacionadas as informações sobre a alfainterferona 2a. Como o objetivo do estudo foi analisar o uso não clássico da interferona, já era esperado bibliografia e evidências inferiores aos dados relacionados ao uso clássico, que contêm os estudos de maior impacto e nível de evidência.

O uso da alfainterferona 2a, apesar de ter indicação para os casos estudados, está de diferentes maneiras, em desacordo com as abordagens terapêuticas preconizadas para cada situação. Seja por dose sem eficácia, período de tratamento pequeno ou utilização em fase incorreta, foram observadas inconsistências com relação a protocolos e diretrizes analisados. Entretanto, a conduta terapêutica com pouco respaldo científico ou com evidências fracas pode estar relacionada à carência de opções de fármacos e insumos, comum no sistema público de saúde, especialmente para pacientes com câncer. A falta de agentes terapêuticos de primeira escolha, e/ou de resposta ao tratamento, levando à admissão de recursos alternativos disponíveis em busca do tratamento da doença, pode, por vezes, distanciar a prática clínica das informações técnicas. O prescritor, muitas vezes, acaba tendo que tomar decisões arriscadas por não se ter melhores opções disponíveis, o que não é justificativa para a desatenção aos preceitos de racionalização das condutas.

As informações contidas nos prontuários são de extrema importância para reprodutibilidade dos casos e a garantia da administração de um tratamento adequado para o paciente. A falta de informações básicas como nome do medicamento revela que medidas simples para o uso racional de medicamentos não são, por vezes, colocadas em prática. Detalhes singelos como esse podem atrapalhar o tratamento e trazer consequências imensuráveis ao paciente.

Em conclusão, o uso da interferona, no CACON/HUB, deve ser realizado de maneira mais racional. O uso de um medicamento não envolve apenas a administração do fármaco, mas a prescrição, compra, controle e liberação do medicamento. Esse processo envolve tanto médicos como gestores, farmacêuticos, enfermeiros e o próprio paciente. Agindo em conjunto, será possível oferecer assistência farmacêutica e garantir que os pacientes estejam utilizando medicamentos de maneira racional, evitando assim despesas com tratamento de

reações adversas e perda de medicamentos por abandono da terapia e por prazo de validade atingido antes do uso do medicamento.

Referências Bibliográficas

AKISKAL, H. S. et al. Manual Merck. **Oceano Grupo Editorial**, Lisboa, c. 143. 2009.

ALBERT EINSTEIN. **Hormonoterapia no câncer de mama**. Disponível em:<<http://www.einstein.br/hospital/oncologia/nossos-servicos/hormonioterapia/paginas/hormonio-terapia-no-cancer-de-mama.aspx>> Acesso em: 22 abr 2014.

ALMEIDA, A.M. et al. Revisão sistemática da eficácia do alfainterferona (convencional, peguilado) e lamivudina para o tratamento da hepatite crônica B. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 8, p.1667-1677. 2009.

ALMEIDA, L.S. Melanoma Maligno Cutâneo - Critérios de Diagnóstico e Factores de Prognóstico. **News**, Lisboa, n.15. 2010.

ACS. AMERICAN CANCER SOCIETY. **Signs and Symptoms of Cancer**. 2012a. Disponível em:<<http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/signs-and-symptoms-of-cancer>> Acesso em: 10 abr 2014.

ACS. AMERICAN CANCER SOCIETY. **The History of Cancer: Evolution of cancer treatments**. 2012b. Disponível em:<<http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/thehistoryofcancer/the-history-of-cancer-cancer-treatment-surgery>> Acesso em: 10 abr 2014a.

ACS. AMERICAN CANCER SOCIETY. **Types of immunotherapy**. Atlanta, 2009. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003013-pdf.pdf>>. Acesso em: 04 nov 2013.

ACS. AMERICAN CANCER SOCIETY. **What Is Cancer?** Disponível em:<<http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/what-is-cancer>> Acesso em: 10 abr 2014.

AVILA, M. P. et al. Retinopatia em paciente portador de hepatite C tratado com interferona peguilado e ribavirina: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, São Paulo, v. 69, n. 2, p.255-259. 2006.

ATKINS, M. B. et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and alfa-interferona-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): A Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 26, n. 35, p. 5748-5754. 2008.

BAJETTA, E. et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferona-alpha2b in metastatic melanoma. **Annals of Oncology**, Oxford, v.17, p. 571-577. 2006.

BARRETO, E. M. T. **A criação de um Centro de Transplante de Medula Óssea num hospital especializado: um desafio para o serviço de enfermagem do INCA.** Dissertação, Mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2003.

BATISTA, E.M.M. **Avaliação da adesão à terapêutica farmacológica com antineoplásicos orais.** Relatório de estágio para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, Universidade da Beira Interior, Ciências da Saúde, Covilhã, Portugal, 2012.

BATTY, N. et al. Doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine chemotherapy with interferona for advanced stage classic Hodgkin lymphoma: a 10-year follow-up study. **Leukemia e Lymphoma**, New York, v. 53, n. 5, p. 801-806. 2012.

BOING, A. C; VEBER, A. P; STOLF, F. Assistência e processo de trabalho na estratégia Saúde da Família: **Uso Racional de Medicamentos** [Especialização em Saúde da Família]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina. 2010.

BLAUSIEGEL. Bula do medicamento: **Alfainterferona 2a**. Disponível em:<<https://www.prescrevo.com/conteudo/bulas/alfainterferona-2a.pdf>> Acesso em: 15 mar 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO PÚBLICO DO MARANHÃO. **Ação civil pública com pedido de antecipação de tutela**. 2004a. Disponível em:<<http://www.mp.ma.gov.br/arquivos/CAOPSAUDE/ACP%20-%20INDIVIDUAL%20-%20MEDICAMENTO%20ALTO%20CUSTO%20-%20%204%C2%AA%20PJES%20IMPERATRIZ.doc>> Acesso em: 25 mai 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câncer de colo de útero: a vacina para prevenção do HPV e o desafio para a melhoria da qualidade do rastreamento no Brasil. **Boletim Brasileiro de Avaliação em Tecnologia em Saúde**, a. VI, n. 17, p. 1-16. 2011a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Acesso ao tratamento oncológico**. Disponível em:<<http://www.brasil.gov.br/saude/2014/01/ministerio-da-saude-expande-acesso-ao-tratamento-oncologico>> Acesso em: 15 abr 2014a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coordenação de Programas de Controle de Câncer. Controle do Câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. **Pro-Onco**, 2ª edição, Rio de Janeiro, 239 p. 1993.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2014: Incidência do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2014b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. **TNM: Classificação de tumores malignos**. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, 6ª edição, 254 p. 2004b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Segurança do Paciente. **Anexo 3: Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos.** Ministério da Saúde, p. 45. 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **A situação do câncer no Brasil.** Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, 120 p. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. **Portaria n.º 114** de 10 de fevereiro de 2012. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 de fevereiro de 2012a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria n.º 357**, de 8 de abril de 2013. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 8 de abril de 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. **Portaria n.º 466** de 20 de agosto de 2007. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 de agosto de 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. **Portaria n.º 1219**, de 4 de novembro de 2013. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 4 de novembro de 2013c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. **Portaria n.º 1.318/GM** de 23 de julho de 2002. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 de julho de 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: **Rename 2013**. Ministério da Saúde, Brasília, 8 edição, 200p. 2013d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional e RENAME 2010**. Ministério da Saúde, Brasília, 2ª edição, p. 1136. 2011b.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil: Assuntos Jurídicos. **Lei n.º 8.080** de 19 de setembro de 1990. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 de setembro de 1990.

BRASIL. Secretaria do Estado de Saúde do Distrito Federal. **Dados e indicadores de mortalidade do Distrito Federal do ano de 2012**. 2012b. Disponível em: <<http://www.saude.df.gov.br/images/SVS/Dados%20e%20Indicadores%20de%20Mortalidade%202012.pdf>> Acesso em: 22 mai 2014.

BRITISH MEDICAL ASSOCIATION; ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. British National Formulary 65. **BMJ Publishinb Group**, London, março-setembro. 2013.

CR-UK. CANCER RESEARCH UK. **What hormone therapy is**. London. 2008. Disponível em: <<http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=24253>> Acesso em: 10 mar 2014.

CENTRAL X. **Preços de medicamentos**. São Paulo. Disponível em: <<http://www.medicamentos.med.br/index.asp>> Acesso em: 15 mar 2014.

CPO. CENTRO PAULISTA DE ONCOLOGIA. **Tratamentos**. Disponível em: <http://www.centropaulistadeoncologia.com.br/sobre_tratamento.php> Acesso em: 22 abr 2014.

CEBROM. CENTRO BRASILEIRO DE MEDICINA ONCOLÓGICA. **Radioterapia: Braquiterapia.** Disponível em:<<http://www.cebrom.com.br/site/radioterapia-orientacoes-aopaciente.php?sc=70>> Acesso em: 12 mar 2014.

CONASS. CONSELHO NACIONAL DOS SECRETÁRIOS DE SAÚDE. Sistema Único de Saúde. **Coleção Pró-gestores: Para entender a gestão do SUS.** 2007.

CRM-DF. CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO DISTRITO FEDERAL. **Prontuário médico do paciente: guia para uso prático.** Conselho Regional de Medicina do Distrito Federal, Brasília, p. 94. 2006.

CUNHA, K. O. A. et al. Representações sobre o uso racional de medicamentos em equipes da Estratégia Saúde da Família. **Revista da Escola de Enfermagem**, São Paulo, v. 46, n. 6, p. 1431-37. 2012.

CR - Consulta remédios: **Pegalfainterferona2a.** São Paulo. Disponível em:<<http://consultaremedios.com.br/busca?termo=peginterferona+alfa+2a>> Acesso em: 15 mar 2014.

DPU. DEFENSORIA PÚBLICA DA UNIÃO. Ação civil pública para dispensação de medicamentos de alto custo em tratamento de câncer. Defensoria Pública da União de Juiz de Fora. 2010. Disponível em:< <http://s.conjur.com.br/dl/inicial-acao-civil-publica-medicamentos.pdf>> Acesso em: 25 mai 2014.

DUMMER, R. et al. Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, Oxford, v. 21, n.5, p. 194-197. 2010.

ESCUDIER, B. et al. Phase I trial of sorafenib in combination with INF α -2a in patients with unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma. **Clinical Cancer Research**, Philadelphia, v. 13, n. 6, p. 1801-1809. 2007

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Highlights of prescribing information: Sutent®.** 2011. Disponível em:<http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021938s13s17s18lbl.pdf> Acesso em: 24 mai 2014.

FOSSA, S.D. et al. Recombinant alfa-interferona-2a with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: results of a European multi-center phase III study. **Annals of Oncology**, Oxford, v. 3, n. 4, p.301-305. 1992.

GARBE, C. et al. Systematic Review of Medical Treatment in Melanoma: Current Status and Future Prospects. **The Oncologist**, North Carolina, v. 16, n.1, p. 5-24. 2011.

GIACOMINI, G. **Técnicas e perspectivas de tratamentos imunoterápicos em câncer.** 2009. TCC, Bacharel, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita", Rio Claro. 2009.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica.** Editora Artmed, Rio de Janeiro, 11ª edição, c. 51. 2010.

GOMES, F. **Tratamento do melanoma maligno cutâneo.** 2011. 38 p. Dissertação, Mestrado, Universidade do Porto, Porto, 2011.

HERNBERG, M; MUHONEN, T.; PYRHONEN, S. Can the CD4+/CD8+ ratio predict the outcome of interferona-a therapy for renal cell carcinoma? **Annals of Oncology**, Oxford, v. 8, p.71-77. 1997.

HCB. HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS. **Opções de tratamento: Iodoterapia.** Disponível em:<<http://www.hcancerbarretos.com.br/iodoterapia-2>> Acesso em: 12 mar 2014.

IBCC. INSTITUTO BRASILEIRO DE CONTROLE DO CÂNCER. **Especialidades médicas: Radioterapia.** Disponível em:<<http://www.ibcc.org.br/especialidades-medicas/radioterapia/2/29/>> Acesso em: 12 mar 2014a.

IBCC. INSTITUTO BRASILEIRO DE CONTROLE DO CÂNCER. **Terapias e tratamentos: Cirurgia.** Disponível em:<<http://www.ibcc.org.br/terapias-tratamentos/Cirurgia.asp>> Acesso em: 12 mar 2014b.

IBCC. INSTITUTO BRASILEIRO DE CONTROLE DO CÂNCER. **Terapias e tratamentos: Medicina nuclear/Iodoterapia.** Disponível em:<<http://www.ibcc.org.br/terapias-tratamentos/Iodoterapia.asp>> Acesso em: 12 mar 2014c.

ITI. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS. **Alfainterferona b2 humano recombinante – Monografia do Produto.** Bio-Manguinhos / Fundação Oswaldo Cruz. Ministério da Saúde. 2000.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço.** INCA. 3ª edição, Rio de Janeiro. 2008.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Quadro clínico do câncer.** Rio de Janeiro: INCA; 2014a.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Hormonoterapia.** Disponível em:<http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=103> Acesso em: 22 abr 2014b.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Tratamento pelo Sistema Único de Saúde.** Disponível em:<<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus>> Acesso em: 15 abr 2014c.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Radioterapia.** Disponível em:<http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=100> Acesso em: 12 mar 2014d.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **O que é o câncer?** – Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322> Acesso em: 28 out 2013.

IO. INSTITUTO ONCOGUIA. **Hormonoterapia para tratamento do câncer de próstata.** Equipe Oncoguia, 2012a, [online]. Disponível em:<<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/hormonioterapia-para-tratamento-do-cancer-de-prostata/1211/290/>> Acesso em: 22 abr 2014.

IO. INSTITUTO ONCOGUIA. **Iodoterapia para tratamento do câncer de tireóide.** Equipe Oncoguia, 2012b, [online]. Disponível em:<<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/iodoterapia-para-o-cancer-de-tireoide/1887/236/>> Acesso em: 22 abr 2014.

IO. INSTITUTO ONCOGUIA. **Transplante de medula óssea para leucemia linfóide aguda.** Equipe Oncoguia, 2013, [online]. Disponível em:<<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/transplante-de-medula-ossea/1461/318/>> Acesso em: 22 abr 2014.

JUNIOR, J.C.M.S. Tratamento coadjuvante do câncer do reto: III – imunoterapia. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, São Paulo, v.17, n. 3, p. 204-208. 1997.

JUNIOR, C. G. C.; GREGIANIN, L. J.; BRUNETTO, A. L. Transplante de medula óssea e transplante de cordão umbilical em pediatria. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 5, p. 345-360. 2001

JUNIOR, C. G. C. **Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea no serviço de oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.** 2002. Dissertação, Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2002.

KAUR, S.; PLATANIAS, L.C. IFN- β -specific signaling via a unique IFNAR1 interaction. **Nature Immunology**, v. 14, n. 9, p. 884-885. 2013.

KOUNALAKIS, N. et al. A neoadjuvant biochemotherapy approach to stage III melanoma; analysis of surgical outcomes. **Future Medicine - Immunotherapy**, London, v. 12, n.4, p. 679-686. 2012.

LACY, L. F. et al. American Pharmacists Association (APhA): Drug Information Handbook with International trade names index. **Lexi-Comp**, Ohio, 19a edição. 2010.

LEE, B.; MUKHI, N.; LIU, D. Current management and novel agents for malignant melanoma. **Journal of Hematology e Oncology**, London, v. 5, n. 3, p. 1-7. 2012.

LIU, G.; et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 15, n. 1, p. 110-115. 1997.

MACMILLAN. **Chemotherapy**. London. 2012. Disponível em:<<http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertreatment/Treatmenttypes/Chemotherapy/Chemotherapy.aspx>> Acesso em: 10 mar 2014.

MARQUES, P.A.C.; PIERIN, A.M.G. Fatores que influenciam a adesão de pacientes com câncer à terapia antineoplásica oral. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 21, n.3, p. 323-329. 2008.

MELICHAR, B. et al. A multinational phase II trial of bevacizumab with low-dose interferon- α 2a as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: BEVLiN. **Annals of Oncology**, Oxford, v. 24, n. 9, 2396-2402. 2013.

MOTZER, R. J. et al. Randomized, open label, phase III trial of pazopanib versus Sunitinibe in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC); Results of the COMPARZ trial. **Annals of Oncology**, Oxford, v. 23, s. 9. 2012.

MUNAFO, A. et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human betainterferona-1a after intramuscular and subcutaneous administration. **European Journal of Neurology**, v. 5, n. 2, p. 187–193. 1998.

MULLER, H. et al. Consenso para o laudo anatomopatológico do melanoma cutâneo. **Boletim Informativo do GMB**, São Paulo, a. VI, n. 23, 6 p. 2003.

NCI. NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Cancer Vaccines**. 2011a. Disponível em:<<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/cancer-vaccines>> Acesso em: 14 mai 2014.

NCI. NATIONAL CANCER INSTITUTE. **FDA approval for Sunitinibe Malate**. 2011b. Disponível em:<<http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-Sunitinibe-malate>> Acesso em: 22 mai 2014.

NICE. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Sunitinibe for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. **NICE technology appraisal guidance 169**, London. 2011.

PANETTA, J.D.; GILANI, N. Interferona-induced retinopathy and its risk in patients with diabetes and hypertension undergoing treatment for chronic hepatitis C virus infection. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 30, n. 6, p. 597-602. 2009.

PAULA, T. A.; SILVA, P. S. L.; BERRIEL, L.G.S. Carcinoma de células renais com metástase cutânea: relato de caso. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, 2010, v.32, n.2, p. 213-215. 2012.

POMPEO, A.C.L. et al. Projeto Diretrizes: Câncer Renal – Tratamento. **Sociedade Brasileira de Urologia**, Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina, p. 12. 2006.

PFIZER. Bula do medicamento: **Tramal**. Disponível em:<<http://www.pfizer.com.br/arquivoPdf/TramalRetard.pdf>> Acesso em: 24 mai 2014.

PYRHONEN, S. et al. Prospective randomized trial of alfainterferona-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 17, n. 9, p. 2859-2867. 1999.

RANG, H.P.; DALE, M.M. In:_____. **Farmacologia**. 6 edição, Elsevier, Rio de Janeiro, c. 49. 2008a.

RANG, H.P.; DALE, M.M. In:_____. **Farmacologia**. 6 edição, Elsevier, Rio de Janeiro, c. 55. 2008b.

RANG, H.P.; DALE, M.M. In:_____. **Farmacologia**. 6 edição, Elsevier, Rio de Janeiro, p. 1282. 2008c.

RAZA, A.; MITTAL, S.; SOOD, G.K. Interferona-associated retinopathy during the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 20, n. 9, p. 593-599. 2013.

RIDOLFI, R. et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferona alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 20, p. 1600–1607. 2002.

ROBBINS, S. L et al. In:_____. **Patologia – Bases patológicas das doenças**. 7ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, Cap.7. 2005a.

ROBBINS, S. L et al. In:_____. **Patologia – Bases patológicas das doenças**. 7ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, Cap. 20, p.1060-1063. 2005b.

ROCHE. Bula do medicamento: **Roferon-A®**. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=122112014epIdAnexo=1930326> Acesso em: 23 mai 2014.

SBU. SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. **Câncer de Rim**. Disponível em:<<http://www.sbu.org.br/publico/?doencas-urologicasep=408>> Acesso em: 24 mai 2014.

SHSP. SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. AHFS Drug Information 2011. **Bethesda (MD)**: American Society of Health-System Pharmacists. 2011.

SOUZA, B. F. et al . Pacientes em uso de quimioterápicos: depressão e adesão ao tratamento. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 61-68. 2013.

TEIXEIRA, J. A tormentosa tarefa do hospital em proteger o sigilo do prontuário do paciente. **Revista Brasileira de Direito à Saúde**, Brasília, n. 2, p. 79-128. 2012.

TIRONE, N.R. **Expressão local de alfainterferona, dos receptores de alfainterferona (IFNAR) e da enzima 2'5'Oligoadenilato sintetase em pacientes com neoplasia intraepitelial cervical**. 2008. 75 p. Tese, Pós-Graduação, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2008.

UPTODATE. **Betainterferona**. Disponível em:<<http://www.uptodate.com/contents/interferona-beta-1a-drug->

information?source=search_result&search=interferona&selectedTitle=3~150> Acesso em: 26 mai 2014.

WEINBERG, R. A. In:_____. **A biologia do câncer**. Porto Alegre: Artmed, Cap. 15, p. 718. 2008

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**: Fact sheet N°297. Fev 2014.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION, **Health topics: Cancer**. Disponível em:<<http://www.who.int/topics/cancer/en/>> Acesso em: 29 out 2013.