

#### Como citar este artigo:

Silva AA, Carlotto J, Rotta I. Padronização da ordem de infusão de medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento dos cânceres de mama e colorretal. *einstein* (São Paulo). 2018;16(2):eRW4074.

#### Autor correspondente:

Inajara Rotta  
Rua General Carneiro, 181 – Alto da Glória  
CEP: 80060-900 – Curitiba, PR, Brasil  
Tel.: (41) 3360-7939  
E-mail: inarotta@gmail.com

#### Data de submissão:

30/3/2017

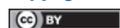
#### Data de aceite:

6/11/2017

#### Conflitos de interesse:

não há.

#### Copyright 2018



Esta obra está licenciada sob  
uma Licença *Creative Commons*  
Atribuição 4.0 Internacional.

## REVISÃO

# Padronização da ordem de infusão de medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento dos cânceres de mama e colorretal

Standardization of the infusion sequence of antineoplastic drugs used in the treatment of breast and colorectal cancers

Amanda Alves da Silva<sup>1</sup>, Juliane Carlotto<sup>1</sup>, Inajara Rotta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Setor de Farmácia Hospitalar, Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

DOI: 10.1590/S1679-45082018RW4074

## RESUMO

A definição de sequências de administração de antineoplásicos pode proporcionar o planejamento dos esquemas terapêuticos de forma mais racional e, assim, otimizar o efeito da quimioterapia nos pacientes, aumentando a eficácia e reduzindo o aparecimento de efeitos tóxicos. Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a ordem de infusão dos antineoplásicos constituintes dos principais protocolos terapêuticos para o tratamento dos cânceres de mama e colorretal utilizados em um hospital terciário, identificando possíveis interações dependentes da sequência de infusão. Para definição dos protocolos adotados na Instituição, foram utilizadas as prescrições no período de janeiro a março de 2016, sendo então realizada uma revisão de literatura, para buscar estudos que avaliaram a sequência de administração dos esquemas selecionados. Para tanto, as seguintes bases de dados foram utilizadas: SciELO, LILACS e MEDLINE, além das plataformas Micromedex Solutions® e UpToDate®. Foram identificados 19 protocolos para terapia antineoplásica, sendo 11 para câncer colorretal e 8 para câncer de mama. Os artigos selecionados forneceram evidências para ordem de administração de 19 protocolos, e em 3 protocolos, não foi evidenciada a relevância da sequência infusional. As interações dependentes de sequência foram principalmente relacionadas à toxicidade, farmacocinética e eficácia da combinação de fármacos. A definição da sequência infusional possui grande impacto na otimização da terapia, aumentando a eficácia e a segurança dos protocolos, contendo terapias combinadas de antineoplásicos.

**Descritores:** Administração intravenosa; Antineoplásicos/administração & dosagem; Neoplasias da mama; Neoplasias colorretais

## ABSTRACT

The definition of antineoplastic administration sequences can help planning of therapeutic regimens in a more rational way, and thus optimize chemotherapy effects on patients, increasing efficacy and reducing toxic effects. In this way, this study aimed to evaluate the infusion order of antineoplastic agents of the main therapeutic protocols used in the treatment of colorectal and breast cancer which are used in a tertiary hospital, identifying possible interactions dependent on the infusion sequence. For the definition of protocols adopted in the hospital, medical prescriptions were used in the period of January to March 2016 and a literature review was conducted to search for studies assessing the sequence of administering the selected regimens. The databases used were SciELO, LILACS and MEDLINE, in addition to Micromedex Solutions® and UpToDate®. A total of 19 protocols were identified for antineoplastic therapy, 11 for colorectal cancer and 8 for breast cancer. The selected articles provided evidence for administration order of 19 protocols,

and three protocols did not report relevance of infusion sequence. Sequence-dependent interactions were mainly related to toxicity, pharmacokinetics and efficacy of the drug combination. The definition of the infusion sequence has a great impact on the optimization of therapy, increasing efficacy and safety of the protocols containing combined antineoplastic therapies.

**Keywords:** Administration, intravenous; Antineoplastic agents/administration & dosage; Breast neoplasms; Colorectal neoplasms

## INTRODUÇÃO

O câncer constitui questão mundial de saúde pública. Em 2012, foram 14,1 milhões de casos de câncer em todo o mundo, estimando-se aumento para 24 milhões em 2025.<sup>(1)</sup> De acordo com o Instituto Nacional de Câncer “José Alencar Gomes da Silva” (INCA), a estimativa para o biênio 2016/2017, no Brasil, foi de 600 mil novos casos de câncer, sendo o câncer de mama (28,1%) e o colorretal (8,6%) os mais prevalentes entre as mulheres, e o câncer de próstata (28,6%), traqueia, brônquio e pulmão (8,1%), e colorretal (7,8%) os mais prevalentes entre os homens – excetuando-se o câncer de pele não melanoma, o qual representa o tipo de carcinoma mais incidente, em ambos os sexos.<sup>(2)</sup> O câncer colorretal figura entre os cinco mais frequentes e sua incidência não é homogênea em todo o país, com maior prevalência nas Regiões Sul e Sudeste.<sup>(3)</sup>

A combinação de vários fármacos com diferentes mecanismos de ação é uma estratégia efetiva no tratamento do câncer, e oferece vários benefícios. Em primeiro lugar, a associação de dois ou mais fármacos com diferentes mecanismos de ação pode retardar as mutações celulares, bem como o processo de adaptação ao câncer. Em segundo lugar, há o efeito sinérgico dos fármacos, ou seja, ação combinada dos medicamentos, que produzem um efeito biológico potencializado.<sup>(4)</sup> Os mecanismos farmacológicos envolvidos no processo de aparecimento das interações entre soluções para uso endovenoso são basicamente as interações farmacocinéticas (envolvendo fatores que acelerem ou retardem a absorção, distribuição, metabolização e eliminação dos fármacos utilizados) e as interações farmacodinâmicas (fatores que levam a disfunções na ligação ao receptor farmacológico).<sup>(5)</sup> Vários agentes antineoplásicos (por exemplo: doxorrubicina, docetaxel, paclitaxel etc.) são metabolizados pela via do citocromo P450 (CYP), e outros quimioterápicos (por exemplo, taxanos e agentes de platina) têm elevados níveis de ligação proteica. Além disso, muitos agentes quimioterápicos têm mecanismos de ação específicos sobre o ciclo celular, podendo aumentar a citotoxicidade ou antagonizar o mecanismo do segundo agente.<sup>(6)</sup>

O reconhecimento destas interações farmacocinéticas entre os medicamentos é importante na otimização da dose de agentes citotóxicos em quimioterapias combinadas. Muitos fármacos eficazes contra o câncer exercem sua ação sobre as células que se encontram no ciclo celular e são denominados “fármacos ciclo-celular específicos” (CCE). Um segundo grupo de agentes, denominados “fármacos ciclo-celular não específicos” (CCNE), tem a capacidade de exterminar as células tumorais, independentemente de estarem atravessando o ciclo, ou de estarem em repouso.<sup>(7)</sup> Quando se trata de ordem de infusão, se os antineoplásicos específicos forem administrados antes dos ciclos inespecíficos, espera-se, teoricamente, maximização dos efeitos nas células com alta taxa de divisão celular, como as neoplásicas, pois, uma vez que o ciclo celular está interrompido no momento da divisão, os agentes inespecíficos podem atuar com maior facilidade no DNA.<sup>(8)</sup> Além disso, argumenta-se que administrar o antineoplásico vesicante primeiro é preferível, visto que a integridade vascular diminui ao longo do tempo, sendo mais vantajoso infundir o vesicante primeiro quando a veia é mais estável e está menos irritada.<sup>(9)</sup>

Pelo fato de os cânceres de mama e colorretal serem os mais prevalentes entre as mulheres, bem como o câncer colorretal figurar entre os mais prevalentes entre os homens, especialmente nas Regiões Sul e Sudeste, elegemos os protocolos utilizados no tratamento destas neoplasias como foco deste trabalho.

Apesar de muitos relatos terem sido publicados sobre este assunto, não há estudos contendo a avaliação de sequência infusional para todos os protocolos utilizados em terapia antineoplásica, devendo-se, muitas vezes, para definição da sequência infusional, utilizar-se da avaliação farmacocinética, farmacodinâmica e características de cada fármaco. Ainda, não existe, na literatura, uma fonte única que compile as sequências de administração ideais para os principais protocolos utilizados na terapia antineoplásica.

## OBJETIVO

Identificar interações dependentes da sequência de infusão, para estabelecer recomendações de administração dos antineoplásicos constituintes dos protocolos terapêuticos utilizados no tratamento dos cânceres colorretal e de mama.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura sobre a avaliação da ordem de infusão dos medicamentos an-

tineoplásicos constituintes dos protocolos terapêuticos utilizados no tratamento dos cânceres colorretal e de mama utilizados em um hospital terciário na cidade de Curitiba (PR).

Para a definição dos protocolos terapêuticos contendo as combinações de antineoplásicos utilizados na instituição, foram analisadas as prescrições médicas dos pacientes adultos atendidos no ambulatório de oncologia. Foram selecionadas as prescrições realizadas no período de janeiro a março de 2016 e que continham combinações de antineoplásicos utilizados no tratamento dos cânceres de mama e colorretal. Não foram consideradas prescrições contendo esquemas em que os antineoplásicos não tinham sido administrados no mesmo dia, ou que apenas incluíssem um único antineoplásico, uma vez que o objetivo do estudo foi determinar a sequência infusional dos medicamentos.

Com base nos protocolos terapêuticos selecionados a partir das prescrições médicas, foi realizada uma revisão de literatura, para buscar estudos que avaliaram a sequência de administração dos esquemas selecionados. Para tanto, as bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) e *MEDLINE* (PubMed) foram utilizadas. Os termos descritores para identificação dos trabalhos relacionados ao tema incluíram qualquer combinação do nome do protocolo e/ou medicamento antineoplásico com os termos em inglês “administration”, “sequencing” ou “interactions”. Adicionalmente, foram utilizados os programas *Micromedex Solutions*<sup>®</sup> e *UpToDate*<sup>®</sup>, para coleta de informações sobre os medicamentos e possíveis interações medicamentosas. Foram incluídos todos os artigos encontrados sobre os protocolos de interesse, dando-se preferência àqueles conduzidos em humanos, e excluindo-se estudos que continham protocolos cujos medicamentos não foram administrados no mesmo dia de tratamento.

Nas situações em que a ordem de infusão não estava claramente estabelecida, ou que existia divergência entre autores, foram avaliadas a farmacocinética, a farmacodinâmica e as características de cada medicamento antineoplásico, para definir a sequência mais adequada. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, protocolo 1.776.532, CAAE: 59998016.0.0000.0096.

## RESULTADOS

Foram avaliadas 408 prescrições contendo protocolos para tratamento dos cânceres colorretal e de mama, com maior frequência de pacientes do sexo feminino (65,8%) e média de idade de 53,56 anos.

Na tabela 1, são apresentados os protocolos terapêuticos utilizados na instituição para o tratamento dos cânceres de mama e colorretal, com o respectivo número de pacientes para os quais tais protocolos foram prescritos. No total, 178 pacientes utilizaram 22 protocolos diferentes, contendo uma combinação de antineoplásicos.

**Tabela 1.** Protocolos terapêuticos

Protocolos	n (%)
AC*	48 (27,53)
FLOX <sup>†</sup>	19 (10,67)
B-FOL <sup>†</sup>	18 (10,11)
Cisplatina + gencitabina	17 (9,55)
MAYO <sup>‡</sup>	15 (8,43)
TC <sup>§</sup>	10 (5,62)
Cisplatina + irinotecano	9 (5,06)
Fluoruracila + ácido folínico	7 (3,93)
Gencitabina + docetaxel	7 (3,93)
FOLFIRI <sup>†</sup>	6 (3,37)
FOLFOX <sup>  </sup>	5 (2,81)
IFL <sup>†</sup>	2 (1,12)
MC DONALD <sup>‡</sup>	2 (1,12)
Paclitaxel + pamidronato	2 (1,12)
M-FOLFOX	2 (1,12)
Paclitaxel + ácido zoledrônico	2 (1,12)
Docetaxel + pamidronato	1 (0,56)
Trastuzumabe + pertuzumabe	1 (0,56)
CAF <sup>#</sup>	1 (0,56)
Cisplatina + paclitaxel	1 (0,56)
FOLFOXIRI <sup>**</sup>	1 (0,56)
Trastuzumabe + paclitaxel	1 (0,56)

\* O protocolo AC era composto por doxorubicina e ciclofosfamida; <sup>†</sup> os protocolos FLOX e B-FOL são compostos por oxaliplatina, ácido folínico e fluoruracila, em diferentes regimes de combinação; os protocolos MAYO e MC DONALD são compostos por ácido folínico e fluoruracila; <sup>‡</sup> o protocolo TC é composto por docetaxel e ciclofosfamida; <sup>§</sup> os protocolos FOLFIRI e IFL são compostos por irinotecano, ácido folínico e fluoruracila em diferentes regimes de combinação; <sup>||</sup> o protocolo FOLFOX é composto por oxaliplatina, ácido folínico e fluoruracila; <sup>#</sup> o protocolo CAF é composto por doxorubicina, fluoruracila e ciclofosfamida; <sup>\*\*</sup> o protocolo FOLFOXIRI é composto por irinotecano, oxaliplatina, ácido folínico e fluoruracila.

A pesquisa bibliográfica resultou em 36 artigos que serviram como base para avaliação destes protocolos. Os artigos selecionados forneceram evidências para ordem de administração de 19 protocolos (Tabela 2), enquanto que, para 3 protocolos, não foi evidenciada relevância da sequência infusional (Tabela 3). As interações dependentes da sequência foram principalmente relacionadas à toxicidade, farmacocinética e eficácia da combinação de fármacos.

**Tabela 2.** Sequência sugerida do protocolo terapêutico e os motivos da ordem infusional

Protocolo	Sequência sugerida Agente				Motivos de sugestão
	Primeiro	Segundo	Terceiro	Quarto	
AC	Doxorrubicina CCNE <sup>(7)</sup> Vesicante <sup>(9)</sup>	Ciclofosfamida CCNE <sup>(7)</sup>	-	-	Compatível em Y <sup>(10)</sup> A ciclofosfamida é um pró-fármaco catalisado diretamente pelo citocromo P450, principalmente pela CYP2B6. <sup>(11)</sup> A doxorrubicina é um inibidor (moderado) desta mesma enzima. <sup>(12)</sup> Para evitar depuração plasmática retardada da doxorrubicina devido à metabolização da ciclofosfamida, recomenda-se a infusão da doxorrubicina antes da ciclofosfamida. <sup>(5)</sup>
CAF	Doxorrubicina CCNE <sup>(7)</sup> Vesicante <sup>(9)</sup>	Fluoruracila CCE <sup>(7)</sup>	Ciclofosfamida CCNE <sup>(7)</sup>	-	Compatível em Y <sup>(10)</sup> Fluoruracila é um medicamento que atua em fases específicas do ciclo celular, enquanto a doxorrubicina e a ciclofosfamida são CCNE. <sup>(7)</sup> Porém, a doxorrubicina possui alto potencial vesicante tecidual, reforçando a importância em ser administrada primeiro. <sup>(9)</sup> A ciclofosfamida é um pró-fármaco catalisado diretamente pelo citocromo P450, principalmente pela CYP2B6. <sup>(11)</sup> A doxorrubicina é um inibidor (moderado) desta mesma enzima. <sup>(12)</sup> Para evitar depuração plasmática retardada da doxorrubicina devido à metabolização da ciclofosfamida, recomenda-se a infusão da doxorrubicina antes da ciclofosfamida. <sup>(5)</sup> Em relação à fluoruracila e à ciclofosfamida, foi observado que a fluoruracila sensibiliza o DNA para que possa ser atacado pelos agentes alquilantes. <sup>(13)</sup>
Cisplatina + gencitabina	Gencitabina CCE <sup>(7)</sup>	Cisplatina CCNE <sup>(7)</sup>	-	-	Compatível em Y <sup>(10)</sup> A gencitabina é um medicamento CCE enquanto a cisplatina é CCNE, o que justifica esta sequência de infusão. Ainda, a administração de gencitabina (4 ou 24 horas) antes da cisplatina demonstrou ser menos tóxica, causando menos leucopenia. <sup>(14)</sup>
Cisplatina + irinotecano	Cisplatina CCNE <sup>(7)</sup>	Irinotecano CCE <sup>(7)</sup>	-	-	Compatível em Y <sup>(10)</sup> O irinotecano é um medicamento CCE, enquanto a cisplatina é CCNE. No entanto, com administração prévia da cisplatina, ocorre aumento do efeito sinérgico, com toxicidade independente da sequência de administração. <sup>(15,16)</sup>
Cisplatina + paclitaxel	Paclitaxel CCE <sup>(7)</sup>	Cisplatina CCNE <sup>(7)</sup>	-	-	Compatível em Y <sup>(10)</sup> O paclitaxel é um medicamento CCE, enquanto a cisplatina é CCNE, o que justifica esta sequência de infusão. <sup>(7)</sup> Quando a cisplatina é administrada em primeiro lugar, o <i>clearance</i> do paclitaxel é reduzido, e a mielossupressão é mais grave. Tem sido proposto que a diminuição da depuração do paclitaxel, após a cisplatina, pode ser devido à inibição do citocromo P450, que é responsável pela metabolização do paclitaxel. <sup>(17)</sup>
Docetaxel + pamidronato	Docetaxel CCE <sup>(7)</sup>	Pamidronato	-	-	Compatível em Y <sup>(10)</sup> Não foram encontrados estudos para uma ordem de administração. Sugere-se a administração prévia de docetaxel, tendo em vista que o medicamento pamidronato pode causar toxicidade renal, a qual manifesta-se como síndrome nefrítica, deteriorização da função renal e insuficiência renal, o que poderia alterar a excreção do docetaxel. <sup>(18)</sup>
FOLFIRI	Irinotecano CCE <sup>(7)</sup> + Ácido folínico (60 minutos antes)	Fluoruracila CCE <sup>(7)</sup> (bólus)	Fluoruracila CCE <sup>(7)</sup> (infusão contínua – 46 horas)	-	Incompatível em Y (irinotecano – fluoruracila) <sup>(10)</sup> Ácido folínico causa estabilização na timidilato sintetase quando administrado previamente à fluoruracila, aumentando a eficácia e a citotoxicidade da última. <sup>(19,20)</sup> Além disso, para melhor ação do ácido folínico, é necessário que se transcorra um tempo mínimo de 60 minutos para distribuição do fármaco e metabolismo intracelular. <sup>(5)</sup> Foi observado efeito sinérgico quando houve exposição prévia ao irinotecano, intensificando o dano ao DNA induzido pelo fluoruracila. <sup>(21)</sup> De acordo com o estudo de Falcone et al., a toxicidade foi afetada pela sequência de administração de irinotecano e fluoruracila, com toxicidade aceitável quando o irinotecano foi seguido de fluoruracila. <sup>(22)</sup> Com o objetivo de proporcionar um atendimento mais ágil, foi proposta a infusão inicial concomitante de irinotecano e ácido folínico, seguida por fluoruracila em bólus e fluoruracila em infusão contínua. <sup>(8)</sup> Vale ressaltar a importância da limpeza do sistema Y entre a infusão do irinotecano e da fluoruracila, devido à incompatibilidade.

continua...

...Continuação

**Tabela 2.** Sequência sugerida do protocolo terapêutico e os motivos da ordem infusional

Protocolo	Sequência sugerida Agente				Motivos de sugestão
	Primeiro	Segundo	Terceiro	Quarto	
FOLFOXIRI	Irinotecano CCE <sup>(7)</sup>	Oxaliplatina CCNE <sup>(7)</sup> + Ácido folínico (60 minutos antes)	Fluoruracila CCE <sup>(7)</sup> (Infusão contínua – 46 horas)	-	<p>Incompatível em Y (Irinotecano – fluoruracila)<sup>(10)</sup> Não testado em Y (fluoruracila – oxaliplatina)<sup>(10)</sup></p> <p>O irinotecano é um pró-fármaco e, por isto, necessita de ativação microsossomal hepática. Desta forma, sempre que possível, este tipo de fármaco deve ser priorizado em infusões múltiplas.<sup>(6)</sup> Ainda, estudos demonstram que pode haver um aumento dos efeitos colaterais colinérgicos do irinotecano, quando ele é administrado após a oxaliplatina.<sup>(23)</sup> No estudo de Dodds et al., foi observado que os efeitos colinérgicos do irinotecano manifestam-se por inibição da enzima acetilcolinesterase.<sup>(24)</sup> Como outros alquilantes, a oxaliplatina também é capaz de inibir esta enzima, o que pode potencializar os efeitos colinérgicos do irinotecano. Em relação à combinação entre oxaliplatina e fluoruracila, no estudo de Qin et al., foi observado efeito sinérgico <i>in vitro</i> – a apoptose foi mais proeminente quando as células foram tratadas na sequência de oxaliplatina seguida por fluoruracila.<sup>(25)</sup> Além disto, alguns estudos demonstraram que a oxaliplatina pode inibir a principal enzima do metabolismo da fluoruracila (dihidropirimidina desidrogenase).<sup>(26)</sup></p> <p>Foi observado efeito sinérgico quando houve exposição prévia ao irinotecano, intensificando o dano ao DNA induzido pela fluoruracila.<sup>(21)</sup> De acordo com o estudo de Falcone et al., a toxicidade foi afetada pela sequência de administração de irinotecano e fluoruracila, com toxicidade aceitável quando o irinotecano foi seguido de fluoruracila.<sup>(22)</sup> Ácido folínico causa estabilização na timidilato sintetase quando administrado previamente à fluoruracila, aumentando a eficácia e a citotoxicidade da última.<sup>(19,20)</sup> Além disto, para melhor ação do ácido folínico, é necessário que se transcorra um tempo mínimo de 60 minutos para distribuição do fármaco e metabolismo intracelular.<sup>(5)</sup></p> <p>Vale ressaltar a importância da limpeza do sistema Y entre a infusão do irinotecano e da fluoruracila, devido a incompatibilidade.</p>
FLOX/B-FOL	Oxaliplatina CCNE <sup>(7)</sup>	Ácido folínico (60 minutos antes)	Fluoruracila CCE <sup>(7)</sup>	-	<p>Não testado em Y (fluoruracila – oxaliplatina).<sup>(10)</sup></p> <p>Ácido folínico causa estabilização na timidilato sintetase quando administrado previamente à fluoruracila, aumentando a eficácia e a citotoxicidade da última.<sup>(19,20)</sup> Além disto, para melhor ação do ácido folínico, é necessário que se transcorra um tempo mínimo de 60 minutos para distribuição do fármaco e metabolismo intracelular.<sup>(5)</sup></p> <p>Em relação à combinação entre oxaliplatina e fluoruracila, no estudo de Qin et al., foi observado efeito sinérgico <i>in vitro</i> – a apoptose foi mais proeminente quando as células foram tratadas na sequência de oxaliplatina seguida por fluoruracila.<sup>(25)</sup> Ainda, alguns estudos demonstraram que a oxaliplatina pode inibir a principal enzima do metabolismo da fluoruracila (dihidropirimidina desidrogenase).<sup>(26)</sup></p>
FOLFOX	Oxaliplatina CCNE <sup>(7)</sup> + Ácido folínico (60 minutos antes)	Fluoruracila CCE <sup>(7)</sup> (bólus)	Fluoruracila CCE <sup>(7)</sup> (infusão contínua – 46 horas)	-	<p>Não testado em Y (fluoruracila – oxaliplatina).<sup>(10)</sup></p> <p>Ácido folínico causa uma estabilização na timidilato sintetase quando administrado previamente à 5-FU, aumentando a eficácia e citotoxicidade do último.<sup>(19,20)</sup> Além disso, para melhor ação do ácido folínico, é necessário que se transcorra um tempo mínimo de 60 minutos para distribuição do fármaco e metabolismo intracelular.<sup>(5)</sup></p> <p>Em relação a combinação entre oxaliplatina e 5-FU, no estudo de Qin et al., foi observado <i>in vitro</i> efeito sinérgico – a apoptose foi mais proeminente quando as células foram tratadas na sequência de oxaliplatina seguida por 5-FU.<sup>(25)</sup> Além disso, alguns estudos demonstraram que a oxaliplatina pode inibir a principal enzima do metabolismo da 5-FU (dihidropirimidina desidrogenase).<sup>(26)</sup></p> <p>Com o objetivo de proporcionar um atendimento mais ágil, é proposta a infusão inicial concomitante de oxaliplatina e ácido folínico, seguida por fluoruracila em bólus e fluoruracila em infusão contínua.<sup>(27)</sup></p>

continua...

...Continuação

**Tabela 2.** Sequência sugerida do protocolo terapêutico e os motivos da ordem infusional

Protocolo	Sequência sugerida Agente				Motivos de sugestão
	Primeiro	Segundo	Terceiro	Quarto	
IFL	Irinotecano CCE <sup>(7)</sup>	Ácido folínico (60 minutos antes)	Fluoruracila CCE <sup>(7)</sup>	-	Incompatível em Y (Irinotecano – fluoruracila). <sup>(10)</sup> Ácido folínico causa estabilização na timidilato sintetase quando administrado previamente à fluoruracila, aumentando a eficácia e a citotoxicidade da última. <sup>(19,20)</sup> Além disto, para melhor ação do ácido folínico, é necessário que se transcorra um tempo mínimo de 60 minutos para distribuição do fármaco e metabolismo intracelular. <sup>(5)</sup> Foi observado efeito sinérgico quando houve exposição prévia ao irinotecano, intensificando o dano ao DNA induzido pelo fluoruracila. <sup>(24)</sup> De acordo com o estudo de Falcone et al., a toxicidade foi afetada pela sequência de administração de irinotecano e fluoruracila, com toxicidade aceitável quando o irinotecano é seguido de fluoruracila. <sup>(22)</sup> Vale ressaltar a importância da limpeza do sistema Y entre a infusão do irinotecano e da fluoruracila, devido à incompatibilidade.
MAYO/ McDonald/ fluoruracila + ácido folínico	Ácido folínico (60 minutos antes)	Fluoruracila CCE <sup>(7)</sup>	-	-	Compatível em Y <sup>(10)</sup> O ácido folínico causa estabilização na timidilato sintetase quando administrado previamente à fluoruracila, aumentando a eficácia e a citotoxicidade da última. <sup>(19,20)</sup> Além disto, para melhor ação do ácido folínico, é necessário que se transcorra tempo mínimo de 60 minutos para distribuição do fármaco e metabolismo intracelular. <sup>(5)</sup>
Paclitaxel + ácido zoledrônico	Paclitaxel CCE <sup>(7)</sup>	Ácido zoledrônico	-	-	Compatível em Y <sup>(10)</sup> Aumento do efeito sinérgico devido ao aumento dos níveis de apoptose. <sup>(28)</sup>
Paclitaxel + pamidronato	Paclitaxel CCE <sup>(7)</sup>	Pamidronato	-	-	Compatível em Y <sup>(10)</sup> Não foram encontrados estudos para uma ordem de administração. Sugere-se a administração prévia de paclitaxel, tendo em vista que o medicamento pamidronato pode causar toxicidade renal, a qual manifesta-se como síndrome nefrítica, deterioração da função renal e insuficiência renal, o que poderia alterar a excreção do paclitaxel. <sup>(18)</sup>
TC	Docetaxel CCE <sup>(7)</sup>	Ciclofosfamida CCNE <sup>(7)</sup>	-	-	Compatível em Y <sup>(10)</sup> Docetaxel é um medicamento CCE, enquanto a ciclofosfamida é CCNE, o que justifica esta sequência de infusão. A ciclofosfamida é um pró-fármaco catalisado diretamente pelo citocromo P450. <sup>(11)</sup> O docetaxel é oxidado também pelas enzimas do citocromo P450, principalmente pela CYP3A4 no fígado. <sup>(29)</sup> Foram encontrados alguns estudos controversos que relacionam ifosfamida e docetaxel, isto devido ao fato de que a ifosfamida e a ciclofosfamida são análogas. <sup>(30)</sup> No estudo de Schrijvers et al., foi observado que a ASC da ifosfamida e seus metabólitos foram menores quando o docetaxel foi administrado primeiro. <sup>(31)</sup> Estudo de Ando et al., sugere que o docetaxel pode inibir competitivamente a biotransformação do pró-fármaco, ifosfamida, por meio da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. <sup>(32)</sup> Porém, os estudos encontrados não possuem evidências claras para uma ordem de administração destas drogas
Trastuzumabe + paclitaxel	Trastuzumabe	Paclitaxel CCE <sup>(7)</sup>	-	-	Compatível em Y <sup>(10)</sup> No estudo de Lee et al., foi observado que o pré-tratamento com trastuzumabe levou a uma melhor sensibilização de células com câncer de mama, ou seja, trastuzumabe seguido de paclitaxel aumentou a ativação e a indução da morte celular programada – apoptose celular. <sup>(33)</sup> Além disto, devido à possível reação infusional do anticorpo monoclonal, recomenda-se que este deva ser o infundido primeiro. <sup>(34,35)</sup>

CCNE: ciclo-celular não específico; CCE: ciclo-celular específico; ASC: área sob a curva.

**Tabela 3.** Combinação de quimioterápicos em que a sequência não tem efeito na eficácia ou toxicidade

Carboplatina + paclitaxel <sup>(36,37)</sup>
Gencitabina + docetaxel <sup>(38,39)</sup>
Trastuzumabe + pertuzumabe <sup>(40-42)</sup>

## DISCUSSÃO

Na literatura, são poucos os estudos que avaliam a sequência de infusão dos antineoplásicos em protocolos de quimioterapia. A definição de sequências de administração mais adequadas, considerando-se o perfil

farmacológico dos medicamentos constituintes, pode proporcionar o planejamento dos esquemas terapêuticos de forma mais racional e, assim, otimizar o efeito da quimioterapia nos pacientes, aumentando a eficácia e reduzindo o aparecimento de efeitos tóxicos. Os principais critérios a serem considerados para definição da ordem ideal são: farmacocinética/farmacodinâmica (incluindo fase do ciclo celular em que os antineoplásicos atuam) e características dos fármacos (vesicantes/irritantes e incompatibilidades). Além disto, na medida em que seu alvo principal é a divisão celular, os fármacos afetam todos os tecidos normais em divisão rápida e, assim, é provável que produzam, em maior ou menor grau, alguma toxicidade.<sup>(43)</sup>

A partir de informações relacionadas à farmacocinética e à farmacodinâmica de cada medicamento, é possível a avaliação de antagonismo ou sinergismo, tanto em relação à eficácia quanto à segurança. O efeito sinérgico é uma das principais razões para a utilização da quimioterapia combinada. A sinergia é definida como um efeito aditivo esperado quando fármacos individuais são combinados; já o antagonismo ocorre quando a combinação de dois fármacos leva à anulação ou à redução do efeito de um deles ou de ambos. A combinação de ácido folínico (LV) e fluoruracila (5FU) fornece um exemplo de dois fármacos que atuam no mesmo alvo de maneira sinérgica, resultando em efeitos antitumorais.<sup>(44)</sup> O LV aumenta o efeito da 5FU, por estabilizar a ligação da forma convertida da 5FU (ácido fluorodesoxiuridílico) à timidilato sintetase, contribuindo para a inibição desta importante enzima no reparo e na replicação do DNA.<sup>(19,20)</sup>

Dentre os efeitos relacionados à farmacocinética dos medicamentos em estudo, os mais observados foram em relação à metabolização/biotransformação e à eliminação/excreção dos antineoplásicos. Embora alguns medicamentos sejam metabolizados no local de absorção, o local primário do metabolismo é o fígado, principalmente no complexo enzimático citocromo P450. Drogas, alimentos e algumas ervas podem induzir ou inibir enzimas envolvidas na metabolização de fármacos.<sup>(45)</sup> Portanto, é importante entender o papel das enzimas e dos transportadores no metabolismo dos agentes antineoplásicos, bem como os mecanismos pelos quais os antineoplásicos modulam sua expressão e atividade.

A inibição enzimática geralmente resulta no aumento da taxa metabólica e da concentração sérica do fármaco, o que pode levar a um aumento da resposta terapêutica ou toxicidade. Os efeitos da inibição enzimática são relativamente rápidos, com seus efeitos iniciais dentro de 24 horas. Assim, os pacientes devem ser monitorizados frequentemente.<sup>(46)</sup> Um exemplo co-

nhecido de interação medicamentosa devido à inibição enzimática é entre a ciclofosfamida e a doxorrubicina. A ciclofosfamida é um substrato da enzima CYP2B6, ou seja, a ciclofosfamida é um pró-fármaco e necessita que ocorra a biotransformação para produzir seus compostos citotóxicos farmacologicamente ativos; a doxorrubicina é um inibidor (moderado) desta mesma enzima. Assim, os inibidores do CYP podem reduzir o metabolismo dos substratos desta via ocasionando diminuição na concentração sérica do pró-fármaco.<sup>(12)</sup>

A maioria dos fármacos antineoplásicos afeta principalmente a divisão celular. Em muitos casos, a ação antiproliferativa dos medicamentos antineoplásicos ocorre diretamente no DNA, resultando em dano permanente e iniciando a apoptose celular. Um melhor resultado destes antineoplásicos é obtido pela ação durante a fase S do ciclo celular – fase esta em que a célula está em síntese do novo DNA.<sup>(44)</sup> Assim, quando se trata de ordem de infusão, se administrarmos antineoplásico ciclo específico antes do ciclo inespecífico, espera-se, teoricamente, maximização dos efeitos nas células com alta taxa de divisão celular, como é o caso das células neoplásicas. Assim, com o ciclo celular interrompido, os agentes antineoplásicos são capazes de atuar com mais facilidade no DNA.

Além disso, quanto maior a exposição a medicamentos antineoplásicos, menos estável e mais fragilizada ficará a vascularização. Portanto, medicamentos administrados por último apresentam maior chance de extravasar, independente da técnica utilizada. Administrar o antineoplásico vesicante primeiro é mais vantajoso, quando a veia é mais estável e menos irritada. Outra possibilidade é utilizar uma técnica “sanduíche”: um antineoplásico não vesicante sendo administrado em primeiro lugar, então o vesicante, seguido por outro não vesicante. Porém, o declínio da integridade venosa, por meio de sucessivos ciclos citotóxicos, sugere que o vesicante é mais seguro quando administrado em primeiro lugar.<sup>(47)</sup> Assim, a infusão de medicamentos vesicantes primeiro demonstra ser mais vantajosa e traz maior segurança ao processo de cuidado ao paciente.

Como limitações deste estudo, pode-se citar que, em alguns casos, a sequência infusional não estava claramente descrita na literatura, como na combinação de pamidronato com paclitaxel ou com docetaxel, cuja definição de ordem foi baseada no fato de que o medicamento pamidronato pode causar toxicidade renal, o que poderia alterar a excreção dos outros fármacos, bem como no caso de ciclofosfamida e docetaxel, cujos dados foram extrapolados de estudos com o medicamento ifosfamida, pertencente à mesma classe do medicamento ciclofosfamida.

Apesar disto, esta revisão mostrou que muitas sequências infusoriais já estão claramente definidas na literatura, em termos de segurança e eficácia, prevenindo-se toxicidade excessiva ou eficácia reduzida. Desta forma, por meio do conhecimento sobre as potenciais interações medicamentosas, a equipe pode minimizar estes riscos, prescrevendo medicamentos apropriados, com uma ordem de infusão adequada, e monitorando sinais de uma interação.

## CONCLUSÃO

A definição da sequência infusional possui grande impacto na otimização da terapia. Ela deve estar pautada em estudos, preferencialmente em humanos, sobre avaliação de sequências específicas, bem como na farmacocinética, farmacodinâmica e propriedades dos medicamentos (fármacos vesicantes ou incompatibilidades). Por meio desta pesquisa, propõe-se aumentar a eficácia e a segurança dos protocolos contendo terapias combinadas de antineoplásicos, bem como padronizar as sequências de administração.

## AGRADECIMENTOS

Ao Setor de Farmácia Hospitalar do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, e ao Programa de Residência Multiprofissional, pelo suporte no desenvolvimento deste serviço.

## REFERÊNCIAS

- World Cancer Research Fund International [Internet]. London: World Cancer Research Fund International [cited 2017 Jan 25]. Available from: <http://www.wcrf.org>
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2015 [citado 2017 Jul 28]. Disponível em: <http://santacasadermatoazulay.com.br/wp-content/uploads/2017/06/estimativa-2016-v11.pdf>
- Habr Gama A. [Colorectal cancer: the importance of its prevention]. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(1):2-3. Portuguese.
- He Z, Huang J, Xu Y, Zhang X, Teng Y, Huang C, et al. Co-delivery of cisplatin and paclitaxel by folic acid conjugated amphiphilic PEG-PLGA copolymer nanoparticles for the treatment of non-small lung cancer. *Oncotarget*. 2015;6(39):42150-68.
- Bonassa EM, Gato MI. *Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos*. 4a ed. São Paulo: Atheneu; 2012.
- Mancini R, Modlin J. Chemotherapy Administration Sequence: a review of the literature and Creation of a Sequencing Chart. *J Hematol Oncol Pharm*. 2011;1(1):17-25. Review.
- Almeida VL, Leitão A, Reina LC, Montanari CA, Donnici CL, Lopes MT. [Cancer and cell cycle-specific and cell cycle nonspecific anticancer DNA-interactive agents: an introduction]. *Quim Nova*. 2005;28(1):118-29. Portuguese.
- Rodrigues R. *Ordem de Infusão de Medicamentos Antineoplásicos - Sistematização de informações para auxiliar a discussão e criação de protocolos assistenciais*. São Paulo: Atheneu; 2015.
- How C, Brown J. Extravasation of cytotoxic chemotherapy from peripheral veins. *Eur J Oncol Nurs*. 1998;2(1):51-8.
- Micromedex 2.0 Solutions. Intravenous (IV) Compatibility Search [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc. 2013 [cited 2017 Jan 20]. Available from: [http://www-micromedexsolutions-com.ez22.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/CS/359299/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/282BEO/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindIVCompatibility?navitem=topIV&isToolPage=true](http://www-micromedexsolutions-com.ez22.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/CS/359299/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/282BEO/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindIVCompatibility?navitem=topIV&isToolPage=true)
- Chang TK, Weber GF, Crespi CL, Waxman DJ. Differential Activation of Cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes p-450 2b and 3a in human liver microsomes. *Cancer Res*. 1993;53(23):5629-37.
- Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF. Interações medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicas. Um guia completo dos substratos, indutores e inibidores de enzimas do citocromo P450. 2a ed. Barueri (SP): Manole; 2006.
- Santelli G, Valeriotte F, Vietti T, Coulter D. Cytotoxic effect of 5-fluorouracil plus cyclophosphamide against transplantable leukemias. *Eur J Cancer*. 1981;17(6):629-34.
- Kroep JR, Peters GJ, van Moorsel CJ, Catik A, Vermorken JB, Pinedo HM, et al. Gemcitabine-cisplatin: a schedule finding study. *Ann Oncol*. 1999;10(12):1503-10.
- de Jonge MJ, Verweij J, Planting AS, van Der Burg ME, Stoter G, de Boer-Dennert MM, et al. Drug-administration sequence does not change pharmacodynamics and kinetics of irinotecan and cisplatin. *Clin Cancer Res*. 1999;5(8):2012-7.
- Han JY, Lim HS, Lee DH, Ju SY, Lee SY, Kim HY, et al. Randomized Phase II study of two opposite administration sequences of irinotecan and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 2006;106(4):873-80.
- Kennedy MJ, Zahurak ML, Donehower RC, Noe DA, Sartorius S, Chen TL, et al. Phase I and pharmacologic study of sequences of paclitaxel and cyclophosphamide supported by granulocyte colony-stimulating factor in women with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):783-91.
- Micromedex 2.0 Solutions. Pamidronate Disodium, Medication Safety, Precautions [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc. 2013 [cited 2017 Jan 20]. Available from: <http://www-micromedexsolutions-com.ez22.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch#>
- Jolivet J. Role of leucovorin dosing and administration schedule. *Eur J Cancer*. 1995;31A(7-8):1311-5. Review.
- Rustum YM, Cao S, Zhang Z. Rationale for treatment design: biochemical modulation of 5-fluorouracil by leucovorin. *Cancer J Sci Am*. 1998;4(1):12-8. Review.
- Grivicich I. A importância da sequência de administração do irinotecan e 5-fluorouracil na inibição da proliferação do carcinoma de cólon humano in vitro [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1999.
- Falcone A, Di Paolo A, Masi G, Allegrini G, Danesi R, Lencioni M, et al. Sequence effect of irinotecan and fluorouracil treatment on pharmacokinetics and toxicity in chemotherapy-naive metastatic colorectal cancer patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(15):3456-62.
- Valencak J, Raderer M, Kornek GV, Henja MH, Scheithauer W. Irinotecan-related cholinergic syndrome induced by coadministration of oxaliplatin. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(2):160.
- Dodds HM, Bishop JF, Rivory LP. More about: irinotecan-related cholinergic syndrome induced by coadministration of oxaliplatin. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(1):91-2.
- Qin B, Tanaka R, Shibata Y, Arita S, Ariyama H, Kusaba H, et al. In-vitro schedule-dependent interaction between oxaliplatin and 5-fluorouracil in human gastric cancer cell lines. *Anticancer Drugs*. 2006;17(4):445-53.

26. Fischel JL, Formento P, Ciccolini J, Rostagno P, Etienne MC, Catalin J, et al. Impact of the oxaliplatin-5 fluorouracil-folinic acid combination on respective intracellular determinants of drug activity. *Br J Cancer*. 2002;86(7):1162-8.
27. Buzaid AC, Hoff PM, Malui FC. Mini-MOC - poket do manual de oncologia clínica do Hospital Sírio-Libanês. São Paulo: Dendrix; 2009.
28. Neville-Webbe HL, Evans CA, Coleman RE, Holen I. Mechanisms of the synergistic interaction between the bisphosphonate zoledronic acid and the chemotherapy agent paclitaxel in breast cancer cells in vitro. *Tumor Biol*. 2006;27(2):92-103.
29. Miyoshi Y, Ando A, Takamura Y, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. Prediction of response to docetaxel by CYP3A4 mRNA expression in breast cancer tissues. *Int J Cancer*. 2002;97(1):129-32.
30. Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, Blackledge G, Somers R, Verwey J, et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987;23(3):311-21.
31. Schrijvers D, Pronk L, Highley M, Bruno R, Locci-Tonelli D, De Bruijn E, et al. Pharmacokinetics of ifosfamide are changed by combination with docetaxel: results of a phase I pharmacologic study. *Am J Clin Oncol*. 2000;23(4):358-63.
32. Ando Y. Possible metabolic interaction between docetaxel and ifosfamide. *Br J Cancer*. 2000;82(2):497.
33. Lee S, Yang W, Lan KH, Sellappan S, Klos K, Hortobagyi G, et al. Enhanced sensitization to taxol-induced apoptosis by herceptin pretreatment in ErbB2-overexpressing breast cancer cells. *Cancer Res*. 2002;62(20):5703-10.
34. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist*. 2008;13(6):725-32. Review.
35. Hannawa IS, Bestul DJ. Rituximab tolerability when given before or after CHOP. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17(4):381-6.
36. Markman M, Elson P, Kulp B, Peterson G, Zanotti K, Webster K, et al. Carboplatin plus paclitaxel combination chemotherapy : impact of sequence of drug administration on treatment-induced neutropenia. *Gynecol Oncol*. 2003;91(1):118-22.
37. Huizing MT, Giaccone G, van Warmerdam LJ, Rosing H, Bakker PJ, Vermorken JB, et al. Pharmacokinetics of paclitaxel and carboplatin in a dose-escalating and dose-sequencing study in patients with non-small-cell lung cancer. The European Cancer Centre. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):317-29.
38. Harita S, Watanabe Y, Kiura K, Tabata M, Takigawa N, Kuyama S, et al. Influence of altering administration sequence of docetaxel, gemcitabine and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2006;26(2B):1637-41.
39. Rizvi NA, Spiridonidis CH, Davis TH, Bhargava P, Marshall JL, Dahut W, et al. Docetaxel and gemcitabine combinations in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 1999;26(5 Suppl 16):27-31; discussion 41-2. Review.
40. Nahta R, Hung M, Esteva FJ. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res*. 2004;64(7):2343-6.
41. Richard S, Selle F, Lotz JP, Khalil A, Gligorov J, Soares DG. Pertuzumab and trastuzumab: the rationale way to synergy. *An Acad Bras Cienc*. 2016;88 Suppl 1:565-77. Review.
42. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, Petrella TM, Gelmon K, Pivot X, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1594-600.
43. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale Farmacologia. 7a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
44. Shah MA, Schwartz GK. The relevance of drug sequence in combination chemotherapy. *Drug Resist Updat*. 2000;3(6):335-56.
45. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(7):546-58. Review. Erratum in: *Nat Rev Cancer*. 2006;6(9):741.
46. Yap KY, Chui WK, Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics. *Clin Ther*. 2008;30(8):1385-407. Review.
47. How C, Brown J. Extravasation of cytotoxic chemotherapy from peripheral veins. *Eur J Oncol Nurs*. 1998;2(1):51-8.