



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo de Revisão

# Rotina de administração de ciclofosfamida em doenças autoimunes reumáticas: uma revisão<sup>☆</sup>



Kaian Amorim Teles<sup>a,\*</sup>, Patrícia Medeiros-Souza<sup>a,b,\*</sup>, Francisco Aires Correa Lima<sup>c</sup>, Bruno Gedeon de Araújo<sup>d</sup> e Rodrigo Aires Correa Lima<sup>e,f</sup>

<sup>a</sup> Universidade de Brasília (UnB), Departamento de Ciências da Saúde, Brasília, DF, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

<sup>c</sup> Universidade de Brasília (UnB), Hospital Universitário de Brasília, Serviço de Reumatologia, Ambulatório de Colagenoses, Brasília, DF, Brasil

<sup>d</sup> Hospital Universitário de Brasília (HuB), Brasília, DF, Brasil

<sup>e</sup> Universidade de Brasília (UnB), Hospital Universitário de Brasília, Serviço de Reumatologia, Brasília, DF, Brasil

<sup>f</sup> Hospital de Base do Distrito Federal, Serviço de Reumatologia, Ambulatório de Artrite Reumatoide Inicial, Brasília, DF, Brasil

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 2 de agosto de 2013

Aceito em 7 de abril de 2016

On-line em 17 de setembro de 2016

Palavras-chave:

Ciclofosfamida

Antieméticos

Quimioterapia

Cistite

## R E S U M O

A ciclofosfamida (CFM) é um agente alquilante vastamente usado para o tratamento de neoplasias malignas e pode ser usado no tratamento de diversas doenças reumatológicas. O erro de administração de medicamentos pode levar à diminuição da eficácia ou ao aumento da toxicidade medicamentosa. Diversos erros ocorrem na administração de medicamentos injetáveis. O trabalho objetivou a estruturação de uma rotina do uso de ciclofosfamida, bem como a criação de um documento de orientações farmacoterapêuticas para o paciente. A rotina foi esquematizada em três fases, a pré-quimioterapia (pré-QT), a administração da ciclofosfamida e a pós-quimioterapia (pós-QT), que levaram em consideração os medicamentos que devem ser administrados antes e depois da ciclofosfamida para prevenção aos efeitos adversos, incluindo náusea e cistite hemorrágica. As reações adversas podem alterar os exames laboratoriais e a rotina incluiu manejo clínico para alteração clínica dos leucócitos, das plaquetas, dos neutrófilos e do sódio incluindo o ajuste de dose de ciclofosfamida em caso de insuficiência renal. A ciclofosfamida é responsável por outras reações adversas raras, mas sérias, como hepatotoxicidade, hiponatremia severa e falência cardíaca. Outras reações adversas incluem perda de cabelo, amenorreia e menopausa. A rotina foi composta também por orientações ao paciente pós-QT. A compatibilidade dos medicamentos injetáveis com o veículo foi descrita, bem como o tempo de estabilidade e o tempo de infusão. A rotina visou ao uso racional da ciclofosfamida e prevenir os efeitos adversos e os episódios de recidiva, os quais podem onerar o sistema de saúde.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<sup>☆</sup> Estudo feito no Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

\* Autores para correspondência.

E-mails: [kaian.teles@gmail.com](mailto:kaian.teles@gmail.com) (K.A. Teles), [pmedeirossouza@uol.com.br](mailto:pmedeirossouza@uol.com.br) (P. Medeiros-Souza).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.04.009>

0482-5004/© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Cyclophosphamide administration routine in autoimmune rheumatic diseases: a review

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Cyclophosphamide  
Antiemetics  
Chemotherapy  
Cystitis

Cyclophosphamide (CPM) is an alkylating agent widely used for the treatment of malignant neoplasia and which can be used in the treatment of multiple rheumatic diseases. Medication administration errors may lead to its reduced efficacy or increased drug toxicity. Many errors occur in the administration of injectable drugs. The present study aimed at structuring a routine for cyclophosphamide use, as well as creating a document with pharmacotherapeutic guidelines for the patient. The routine is schematized in three phases: pre-chemotherapy (pre-ChT), administration of cyclophosphamide, and post-chemotherapy (post-ChT), taking into account the drugs to be administered before and after cyclophosphamide in order to prevent adverse effects, including nausea and hemorrhagic cystitis. Adverse reactions can alter laboratory tests; thus, this routine included clinical management for changes in white blood cells, platelets, neutrophils, and sodium, including cyclophosphamide dose adjustment in the case of kidney disease. Cyclophosphamide is responsible for other rare-but serious-side effects, for instance, hepatotoxicity, severe hyponatremia and heart failure. Other adverse reactions include hair loss, amenorrhea and menopause. In this routine, we also entered guidelines to post-chemotherapy patients. The compatibility of injectable drugs with the vehicle used has been described, as well as stability and infusion times. The routine aimed at the rational use of cyclophosphamide, with prevention of adverse events and relapse episodes, factors that may burden the health care system.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A ciclofosfamida (CFM) é um agente alquilante vastamente usado para o tratamento de neoplasias malignas, como o câncer de mama,<sup>1</sup> o mieloma múltiplo,<sup>2</sup> as doenças renais, incluindo a síndrome nefrótica refratária ao corticosteroide e a glomerulonefrite segmentar focal, e pode ser usado no tratamento de diversas doenças reumatológicas,<sup>3-5</sup> incluindo pefingoide cicatricial (também chamada de membrana mucosa pefingoide),<sup>4</sup> artrite reumatoide,<sup>5</sup> dermatomiosite juvenil,<sup>6</sup> esclerose sistêmica,<sup>7,8</sup> doença intersticial pulmonar,<sup>7</sup> vasculopatia lúpica,<sup>9</sup> vasculite sistêmica e tratamento refratário de púrpura trombocitopênica associado ao lúpus.<sup>10</sup> Em outras indicações da ciclofosfamida se inclui o tratamento de neuromielite óptica.<sup>11</sup>

Em crianças a ciclofosfamida pode ser usada no tratamento da síndrome nefrótica e no lúpus eritematoso sistêmico.<sup>12,13</sup>

A administração da ciclofosfamida pode ser oral ou intravenosa.<sup>14</sup> A administração via intravenosa é mais frequente na reumatologia, se considerarmos estudos que mostram eficácia semelhante ao tratamento oral, mas com menor toxicidade, como, por exemplo, diminuição da falência ovariana prematura, menos infecções graves e menor exposição global do trato urinário à acroleína, um metabólito tóxico da ciclofosfamida.<sup>15</sup> A posologia da ciclofosfamida oral é diária MID (24 em 24 horas), enquanto a intravenosa é administrada em pulsos e a dose é ajustada de acordo com a toxicidade hematológica e renal.<sup>16</sup>

A administração de ciclofosfamida em pulsos pode ser semanal ou mensal, associada a um corticosteroide e a outros

quimioterápicos, desde que se leve em consideração a contagem hematológica mínima (Nadir) para a administração da ciclofosfamida.<sup>16-18</sup> A ciclofosfamida pode causar alguns eventos adversos e quando esses dizem respeito ao medicamento é classificada como reação adversa medicamentosa.<sup>19</sup> A reação adversa medicamentosa pode ser conceituada como uma reação não intencional e prejudicial ao organismo, ocorre em doses normalmente usadas em humanos para profilaxia, diagnóstico, terapia de doenças ou para modificações de funções fisiológicas.<sup>19</sup>

Classifica-se como séria aquela reação que ocorre em um pequeno percentual da população, mas que, se não for evitada, pode causar danos irreversíveis ao paciente, como morte, anormalidade congênita, defeitos de nascimento ou que requeiram uma internação permanente.<sup>19</sup>

Algumas reações adversas relacionadas à administração de ciclofosfamida incluem supressão da medula óssea, suscetibilidade a infecção, esterilidade e amenorreia;<sup>18</sup> além de nefrotoxicidade e cistite,<sup>18,19</sup> bem como complicações cardiovasculares, incluindo bradicardia sinusal, pericardite, miocardite e falência cardíaca.<sup>20</sup> Crianças e adolescentes que recebem altas doses de ciclofosfamida estão mais sujeitas a desenvolver distúrbios dentários e de apresentar diminuição do fluxo salivar. A ciclofosfamida também é teratogênica.<sup>21</sup> As reações tardias da ciclofosfamida incluem neoplasia.<sup>18</sup> Há um aumento da incidência de câncer de bexiga e adenocarcinoma de esôfago e pulmão, que costumam aparecer depois de dois anos de tratamento.<sup>18</sup>

Somado às reações adversas medicamentosas da ciclofosfamida, torna-se importante tomar precaução, porque essas reações adversas podem ser maiores quando a ciclofosfamida

for administrada via intravenosa, se tivermos em vista que nessa via de administração os fármacos não são absorvidos, o início é mais rápido e pelo fato de não sofrer o metabolismo de primeira passagem. A biodisponibilidade, concentração biodisponível para exercer ação farmacológica, é proporcionalmente maior do que quando a ciclofosfamida é administrada via oral.<sup>22,23</sup> Outro aspecto importante são os erros associados à administração de medicamentos injetáveis.<sup>24</sup>

Sabe-se que o uso de preparações injetáveis é associado frequentemente aos erros de medicamentos, classificados como sérios.<sup>22</sup> O erro de administração via intravenosa constituiu 21,1% dos erros e pode haver risco de contaminação, velocidade de administração e diluição.<sup>25</sup> Tais erros de administração de medicamentos via parenteral, principalmente via intravenosa, podem originar a reação adversa medicamentosa.<sup>19</sup>

Além dos problemas relacionados à saúde, é necessário considerar os custos com erros de administração de medicamentos. No Brasil, estima-se que o gasto anual com medicamentos quimioterápicos seja superior a 1,1 bilhão de reais, esse valor pode ser aumentado em casos de erros de administração de medicamentos injetáveis.<sup>24</sup>

Assim, é importante considerar ainda que esses custos podem ser onerados pela ocorrência de eventos adversos.<sup>26</sup> O evento adverso é qualquer ocorrência médica desfavorável que acomete o paciente em uso de medicamento, mas que não tenha relação causal direta com esse tratamento.<sup>19</sup>

Dessa forma, é importante padronizar a administração de medicamentos parenterais e proporcionar o seu uso racional, que pode ser definido como a necessidade de o paciente receber o fármaco apropriado na dose correta, por tempo adequado e ao menor custo.<sup>27</sup>

Se levarmos em consideração o uso racional de medicamentos, torna-se importante padronizar normas para a administração da ciclofosfamida via parenteral. O objetivo deste trabalho é propor uma rotina de administração de ciclofosfamida nos serviços de reumatologia e a criação de um documento com as orientações farmacoterapêuticas para o paciente para maximizar a eficiência do tratamento baseado em revisão bibliográfica.

---

## Métodos

### Rotina da ciclofosfamida

Foi elaborada uma rotina de infusão de ciclofosfamida para aumentar sua biodisponibilidade (eficácia) e ao mesmo tempo minimizar as reações adversas e tornar o tratamento mais tolerável para o paciente. O protocolo foi dividido em etapas para facilitar a compreensão da equipe da saúde e reprodução do esquema de administração da ciclofosfamida. Os medicamentos da primeira etapa (pré-QT) e da terceira etapa (pós-QT) correspondem à administração de fármacos para prevenir as principais reações adversas provenientes da administração da ciclofosfamida (segunda fase), incluindo náusea, vômito e cistite hemorrágica. O manejo clínico das reações adversas que alteram os exames laboratoriais foi descrito, bem como o manejo clínico da ciclofosfamida em caso de insuficiência

renal. As reações adversas raras, mas sérias, também foram evidenciadas.

As reações adversas mais frequentes foram evidenciadas para que o prescritor pudesse dar orientações sobre os principais cuidados que a pessoa deve tomar em casa após a administração da ciclofosfamida. Essas precauções são fundamentais para prevenir ou minimizar os efeitos adversos e aumentar a adesão ao tratamento.

Além disso, determinou-se qual a compatibilidade desses medicamentos injetáveis com o veículo, tempo de estabilidade e tempo de infusão. A sequência de administração desses medicamentos foi elaborada de forma a aumentar a eficácia da ciclofosfamida e diminuir o aparecimento de reações adversas aos medicamentos.

---

## Resultados

A rotina de administração da ciclofosfamida foi elaborada em três fases: a pré-QT, a administração da ciclofosfamida e a pós-QT. Padronizou-se, com vistas à prevenção da cistite hemorrágica, a hidratação venosa com líquido expansor volêmico cristaloide (soro fisiológico 0,9%).<sup>28</sup> Além disso, indicou-se a sequência de administração dos medicamentos, a quantidade do diluente, a necessidade ou não de diluição, o tempo de infusão, o horário de administração e os exames laboratoriais, que devem ser monitorados antes e depois da infusão da ciclofosfamida, e as orientações ao paciente.

Os dados da rotina são apresentados na [figura 1](#)<sup>3,5,20,29-42</sup>, e as orientações ao paciente na [figura 2](#)<sup>44-50</sup>.

Reações adversas sérias e raras que devem ser monitoradas: hepatotoxicidade<sup>3</sup> e hiponatremia.<sup>45</sup> A concentração sérica de sódio nesse caso é 135 mmol/l (sódio é univalente, então 1 mmol/l = 1mEq/l).<sup>45</sup> Falência cardiovascular devido a cardiotoxicidade da ciclofosfamida.<sup>36</sup>

Dentre outras reações sérias, como ciclofosfamida, amenorreia,<sup>18</sup> menopausa precoce<sup>46</sup> e perda de cabelo.<sup>3</sup>

---

## Discussão

O erro de administração de medicamentos pode diminuir a eficácia do tratamento medicamentoso e aumentar a ocorrência de reações adversas, bem como os custos financeiros do tratamento.<sup>24</sup> Estudo retrospectivo feito em hospitais da Espanha entre 2008 e 2010 avaliou a incidência entre custo e evento adverso. Foram identificados 245.320 episódios com um custo de 1.308.791,97 euros. Dos pacientes, 6,8% apresentaram eventos adversos, representaram um aumento de gasto em 16,2%. Seis dos dez eventos adversos que mais oneraram o sistema hospitalar ocorreram no centro cirúrgico, corresponderam a um aumento de gasto de 6,7% para o sistema de saúde.<sup>26</sup>

Estudo prospectivo feito entre agosto e novembro de 1999 e entre janeiro e maio de 2000 notificou 1.800 erros em 1.663 pacientes. O número de notificações devido a problemas relacionados a medicamentos, incluindo os prováveis e possíveis, foi de 215 (11,9%). Dessas notificações, 108 (50,2%) foram devido a reações adversas, 100 (46,5%) a falha terapêutica relacionada à dose e sete (3,3%) a intoxicações. Segundo os critérios de Schumock e Tornton modificados, 68,4% dos

Rotina de administração de ciclofosfamida em doenças autoimunes reumáticas	
<b>Esquema de administração pré-quimioterapia</b>	
<b>Hidratação com soro fisiológico (SF)</b> Em caso de insuficiência cardíaca congestiva de hipertensão arterial, insuficiência renal aguda/crônica, utilizar o soro glicosado. O tempo de infusão deve ser de 3h.	
Dose indicada: 1.000mL/SF 0,9% <sup>a</sup> <input type="checkbox"/>	Dose administrada: _____
Infusão indicada: 1 hora/SF 0,9% <sup>a</sup> <input type="checkbox"/>	Tempo de infusão: _____
Horário indicado: 1 hora antes da ciclofosfamida <input type="checkbox"/>	Horário de administração: _____
<b>Dexametasona<sup>b,c</sup></b>	
Dose indicada: 20mg <input type="checkbox"/>	Dose administrada: _____
Diluição: 20mL de SF 0,9% <sup>d</sup> <input type="checkbox"/>	Diluição utilizada: _____
Infusão: 10 minutos <input type="checkbox"/>	Tempo de infusão: _____
Horário: 1/2 hora da ciclofosfamida <input type="checkbox"/>	Horário de administração: _____
<b>Mesna</b> o uso de Mesna é controverso, podendo essa ser substituída por uma hidratação adequada. <sup>a</sup>	
Dose indicada: 20% da dose de ciclofosfamida <sup>e</sup> <input type="checkbox"/>	Dose administrada: _____
Diluição: 20mL de SF <sup>d</sup> <input type="checkbox"/>	Diluição utilizada: _____
Infusão: 15-30 minutos <sup>e</sup> <input type="checkbox"/>	Diluição utilizada: _____
Horário: 15 minutos antes da ciclofosfamida <sup>e</sup> <input type="checkbox"/>	Horário de administração: _____
A administração da ciclofosfamida é realizada imediatamente após a fase pré-QT, com dose entre 0,5 e 1g/m <sup>2</sup> de superfície corporal, <sup>f,g</sup> diluída entre 100 e 200mL de soro fisiológico, <sup>h</sup> com tempo de infusão entre 60 e 120 minutos. <sup>h</sup>	
<b>Esquema posológico pós-quimioterapia</b>	
<b>Furosemda<sup>i</sup></b>	
Dose indicada: 20mg <input type="checkbox"/>	Dose administrada: _____
Infusão indicada: 1-2 minutos em bolus <input type="checkbox"/>	Tempo de infusão: _____
Horário indicado: Logo após a ciclofosfamida <input type="checkbox"/>	Horário de administração: _____
<b>Mesna</b> o uso de Mesna é controverso, podendo essa ser substituída por uma hidratação adequada. <sup>a</sup>	
Dose indicada: 20% da dose de ciclofosfamida (IV) ou 40% da dose VO <sup>e</sup> <input type="checkbox"/>	Dose administrada: _____
Diluição: 20mL de SF, no caso de uso EV <sup>d</sup> <input type="checkbox"/>	Diluição utilizada: _____
Infusão: 15-30 minutos <input type="checkbox"/>	Tempo de infusão: _____
Horário: 4 e 8 horas em Uso de EV, ou 2 e 6 horas para uso VO <sup>e</sup> <input type="checkbox"/>	Horário de administração: _____
<b>Ondansetrona<sup>j</sup></b>	
Dose indicada: 8 a 16mg (VO) <input type="checkbox"/>	Dose administrada: _____
Horário: 6 e 14h após a ciclofosfamida <input type="checkbox"/>	Horário de administração: _____
Sugestão de interrupção do tratamento da Ciclofosfamida de acordo com os parâmetros hematológicos	Exames laboratoriais não-invasivos e invasivos que devem ser monitorados na administração de Ciclofosfamida de acordo com a gravidade do paciente
Plaquetas < 100.000 mm <sup>3k</sup> Neutrófilos absolutos (contagem de neutrófilos) < 1.500 células/μl <sup>l</sup> Leucócitos (contagem de células brancas) < 3.500/mm <sup>3k</sup>	Métodos não invasivos - ecocardiograma, avaliação da função cardíaca (função de ejeção sistólica e diastólica, velocidade do pico diastólico e atrial e função valvar, eletrocardiograma, eletrocardiografia, ECG Hoffer por 24 horas). Métodos invasivos - imagem de ressonância magnética, biópsia miocárdica. <sup>p</sup>
Precaução e manejo clínico da Ciclofosfamida do sistema geniturinário	Reações adversas sérias e raras que devem ser monitoradas: hepatotoxicidade, <sup>q</sup> e hiponatremia. A concentração sérica de sódio neste caso é 135 mmol/l (sódio é univalente então 1 mmol/l = 1mEq/l). <sup>r</sup> Falência cardiovascular devido a cardiotoxicidade da ciclofosfamida. Outras reações adversas da ciclofosfamida: amenorréia, <sup>k</sup> menopausa precoce, <sup>s</sup> e perda de cabelo. <sup>q</sup>
Insuficiência renal- Clearance < 10 ml/ml: Reduzir a dose em 25% e suplementar 50% após a diálise. <sup>m</sup>  Urinálise - solicitar exame de urina de 4 em 4 semanas após a administração da ciclofosfamida devido ao risco de cistite hemorrágica, <sup>n</sup> observar os sinais de hematúria, proteinúria e leucocitúria. <sup>o</sup>	

**Figura 1 – Rotina de administração de ciclofosfamida em doenças autoimunes reumáticas.**

Fontes: <sup>a</sup>Shepherd et al.<sup>29</sup> <sup>b</sup>Hawthorn; <sup>c</sup>Cunningham<sup>30</sup>; <sup>d</sup>Jordan et al.<sup>31</sup>; <sup>e</sup>Turner et al.<sup>32</sup>; <sup>f</sup>Trisel<sup>33</sup>; <sup>g</sup>Haubitz et al.<sup>34</sup>; <sup>h</sup>Mardegan et al.<sup>35</sup>; <sup>i</sup>Di Lisi et al.<sup>36</sup>; <sup>j</sup>Salido et al.<sup>37</sup>; <sup>k</sup>Calixto-Lima et al.<sup>38</sup>; <sup>l</sup>Lotan et al.<sup>20</sup>; <sup>m</sup>Zahn et al.<sup>39</sup>; <sup>n</sup>Milman<sup>40</sup>; <sup>o</sup>Mota et al.<sup>5</sup>; <sup>p</sup>McDermid e Lönnerdal<sup>41</sup>; <sup>q</sup>Centro de Oncologia Unimed Birigui<sup>42</sup>; <sup>r</sup>Subramaniam et al.<sup>3</sup>; <sup>s</sup>Mota et al.<sup>43</sup>

Ingestão de água - o prescritor deve orientar o paciente a beber pelo menos dois litros de água por dia a menos que o mesmo tenha problema renal e desta forma a quantidade de água a ser ingerida deve ser individualizada. Imprensa eletrólitos no sangue <sup>a</sup>
Orientação para prevenir mucosite - a ciclofosfamida pode causar mucosite e avisar alguns cuidados que devem ser tomados pelo paciente para minimizar os riscos incluindo escovar bem os dentes após a refeição, usar escovas macias e pasta de dente não abrasiva (criança), evitar bebidas alcoólicas e cigarros, evitar muito sal, preferir alimentos pastosos, dar preferência para alimentos na forma de pudins, mingaus, vitaminas, gelatina, sopas com carne, frango ou peixe contendo muitas calorias e ricas em proteínas <sup>b,c</sup>
Manejo clínico para os sintomas de enjoo - comer antes de sentir fome, devagar, com pequenas e frequentes refeições, de 2 em 2 h porque a fome pode aumentar o enjoo. Evitar alimentos muito picantes, gordurosos e doces, evitar alimentos e bebidas quentes, evitar beber líquidos durante as refeições, ficar longe da cozinha durante o preparo de alimentos, comer em ambiente ventilado e agradável. <sup>b</sup>
Orientação para os pacientes anêmicos - consumir alimentos de origem animal, como frango, peixe e principalmente carne vermelha, consumir legumes e verduras de cor verde escura como couve, brócolis e espinafre, feijão ervilha e outros grãos, combinar os vegetais com fontes de vitamina C, laranja, tangerina (mexericá), limão, acerola, evitar tomar leite, queijo, requeijão, iogurtes e outros derivados junto ou perto do horário de almoço ou jantar. <sup>d,e</sup>
Orientação quanto a eliminação de urina e fezes - quando usar o vaso sanitário dar descarga três vezes com a tampa fechada no dia que tomar a ciclofosfamida e dois dias depois, caso outra pessoa seja responsável por limpar os excretas da outra, utilizar luvas e material descartável, A limpeza deve ser feita de fora para dentro, jogar tudo em dois sacos plásticos bem fechados e finalizar a limpeza com água sanitária. <sup>f,g</sup>
Orientação para o banho - lavar primeiro as mãos, depois o rosto e a cabeça. Em seguida, a barriga, costas, braços e cateter (se tiver).

**Figura 2 – Orientações ao paciente sobre o uso da ciclofosfamida.**

**Fontes:** <sup>a</sup>Instituto Estadual de Hematología Arthur de Siqueira<sup>44</sup>; <sup>b</sup>Bruining et al.<sup>45</sup>; <sup>c</sup>González et al.<sup>46</sup>; <sup>d</sup>Otero López<sup>47</sup>; <sup>e</sup>Medeiros-Souza et al.<sup>48</sup>; <sup>f</sup>Mesna<sup>49</sup>; <sup>g</sup>Taketomo et al.<sup>50</sup>.

problemas relacionados a medicamentos são considerados como evitáveis.<sup>47</sup>

O esquema de administração de ciclofosfamida levou em consideração as reações adversas mais frequentes, o manejo de administração em caso de insuficiência renal e a sequência de administração dos medicamentos pré-QT, administração da ciclofosfamida e medicamento pós-QT, incluindo-se, para tanto, a dose de todos os medicamentos usados, a diluição e o tempo de infusão.

Os principais manejos clínicos devido às reações adversas da CFM incluíram a cistite hemorrágica, náusea e vômitos.<sup>18</sup> A administração desses medicamentos corresponde ao que se define como polifarmácia qualitativa, na qual a administração de um medicamento é feita para corrigir a reação adversa de outro.<sup>48</sup>

Diversos manejos clínicos foram propostos para evitar a cistite hemorrágica, dentre eles o aumento da hidratação da pessoa e administração de mesna e de furosemida.<sup>28,29</sup> Quando o paciente apresenta insuficiência renal grave, é preferível a administração de mesna no lugar da hidratação, devido à restrição hídrica do paciente.<sup>20,29</sup>

A mesna foi administrada para prevenção de cistite hemorrágica na dose de 60% da ciclofosfamida, dividida em três doses, 20% aos 15 minutos antes da ciclofosfamida, 20% após a administração da ciclofosfamida e 20% quatro ou oito horas depois da administração da ciclofosfamida.<sup>28</sup> A mesna

diminui o depósito de acroleína na bexiga, causado pela ciclofosfamida, e dessa forma evita a cistite hemorrágica e o câncer de bexiga.<sup>18</sup>

Ainda com o objetivo de reduzir a exposição do aparelho urinário à acroleína, o paciente deve ser bem hidratado antes, durante e após a administração da ciclofosfamida. Assim, no momento da internação, por meio de acesso venoso, administra-se um litro de expansor volêmico cristalóide soro fisiológico 0,9% durante uma hora, 60 minutos antes da administração da ciclofosfamida.<sup>51</sup>

A ciclofosfamida, em si, pode ser administrada em qualquer horário. Por sua vez, a infusão de mesna está condicionada à administração de ciclofosfamida.<sup>28</sup> A mesna pode ser administrada por via oral e parenteral (subcutânea e intravenosa).<sup>28</sup>

A administração por via oral de mesna tem como vantagem a comodidade posológica, porém apresenta entre as desvantagens maior frequência de náusea e vômitos.<sup>49,50</sup> Outro fator limitante da administração por via oral é a diminuição da biodisponibilidade quando comparada com a via parenteral, devido ao metabolismo de primeira passagem, além da possível diminuição da absorção da mesna, devido aos episódios frequentes de vômitos causados pela terapia com ciclofosfamida.<sup>31</sup> Se considerarmos dentre os conceitos do uso racional de medicamentos, em que está incluído o de reduzir os custos de terapia para o indivíduo e a sociedade, a



administração da mesna via oral teria ainda como vantagem uma provável diminuição de custo, devido ao menor tempo de ocupação do leito e à redução da carga horária da equipe de enfermagem.<sup>51</sup> Ainda nesse contexto, outra possível desvantagem seria a não adesão do paciente. Não haveria, assim, a certeza de se ele administrou ou não a última dose da mesna por via oral.<sup>52</sup>

A vantagem da administração da mesna por via intravenosa é a não necessidade de absorção e seu início de ação é mais rápido quando comparado com a administração por via oral.<sup>22,23,53</sup> A desvantagem da via parenteral são o aumento de risco de contaminação, os erros de administração, a diminuição da comodidade posológica e o aumento da permanência do paciente no hospital.<sup>23,53</sup>

Contudo, a administração de mesna para prevenção da cistite hemorrágica em pacientes em uso de ciclofosfamida em doses para tratamento de doenças reumáticas é controverso, pode essa ser substituída por uma hidratação adequada, com seis litros de água por dia, juntamente com o uso do diurético ou com o uso de hidratação com volume de três litros/m<sup>2</sup> por dia.<sup>54</sup>

A furosemida foi administrada após o término da infusão da ciclofosfamida, na dose de 20 mg, com o objetivo de estimular a diurese, que, em sinergismo com a mesna, diminui a exposição do urotélio à ação de acroleína.<sup>55</sup> A concentração máxima de furosemida é de 10 mg/ml e sua administração deve ser feita em *bolus*, atinge a concentração terapêutica de 10 mg/ml por minuto.<sup>55</sup> A segunda dose de mesna (20% da dose de ciclofosfamida) foi administrada no intervalo entre 15 e 30 minutos após o término da administração da ciclofosfamida.<sup>28</sup>

Vômito e náuseas são considerados reações adversas comuns na administração de quimioterápicos e nesse caso se inclui a ciclofosfamida,<sup>31</sup> que, por sua vez, faz parte de diversos esquemas de tratamento quimioterápicos. Nesse caso propriamente dito, a rotina foi proposta para o tratamento de doenças reumáticas. A náusea causada pela administração apenas da ciclofosfamida (sem esquema terapêutico) é classificada como tardia.<sup>56</sup> Dessa forma não houve a necessidade de administração da ondansetrona para prevenir esse efeito.<sup>56</sup> A diminuição de eficácia é outro motivo para não se administrar a ondansetrona antes da ciclofosfamida.<sup>57</sup>

Essa diminuição de eficácia é causada pelo fato de a ondansetrona ser um fármaco inibidor da CYP2B.<sup>58</sup> Isso porque a ciclofosfamida é um pró-fármaco que precisa ser ativado pela CYP2B em 4-hidroxíciclofosfamida e aldofosfamida. Esses metabólitos são transportados até o local de ação, onde sofrem clivagem espontânea e produzem mostarda de fosforamida, responsável por seus efeitos farmacológicos.<sup>58</sup>

Além disso, a dexametasona foi acrescentada como medicamento antes da quimioterapia como profilático de choque anafilático e como antiemético.<sup>59</sup> Preferencialmente, a dexametasona deve ser administrada de forma que o seu pico coincida com o pico de corticosteroide fisiológico, o que ocorre normalmente às oito e às 16 horas do dia.<sup>58</sup> O pico da concentração plasmática da dexametasona ocorre em 60 minutos, tem início de ação em 30 minutos.<sup>55,60</sup> Logo, a administração da dexametasona deve ser iniciada de manhã,

30 minutos antes da administração da ciclofosfamida, preferencialmente às 7h30.<sup>58</sup>

Após a classificação, como tardia, da êmese causada pela ciclofosfamida<sup>56</sup> e pela diminuição da eficácia da ciclofosfamida quando se administra a ondansetrona antes da CFM, a ondansetrona via oral, na dose de 8 mg,<sup>31,61</sup> com posologia de 6 e 14 ou 8 e 16 horas pós-QT, com dose máxima de 16 mg pós-quimioterapia, que não ultrapassa 32 mg por dia,<sup>31</sup> foi o último medicamento usado como profilaxia da êmese causada pela ciclofosfamida.

Outras reações adversas importantes da ciclofosfamida incluem a toxicidade hematológica,<sup>18</sup> a insuficiência renal,<sup>20</sup> a hiponatremia,<sup>45,62</sup> o comprometimento neurológico,<sup>45</sup> a amenorreia,<sup>18</sup> a menopausa precoce,<sup>46</sup> a perda de cabelo,<sup>3</sup> a reação rara de hepatotoxicidade<sup>3</sup> e o câncer tardio.<sup>18</sup> A dose de ciclofosfamida para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico, incluindo aqueles pacientes com distúrbios neuropsiquiátricos, hematológicas, com estágio IV de nefrite lúpica e outras manifestações graves do lúpus eritematoso sistêmico, é de 0.5-1 g/m<sup>2</sup> via intravenosa, mensalmente,<sup>5,62</sup> com ajuste de dose quando houver toxicidade hematológica e insuficiência renal.<sup>20,63</sup> As reações adversas hematológicas da ciclofosfamida são classificadas como sérias por apresentar uma alta morbidade.<sup>19,64</sup> O Nadir é a contagem hematológica mínima que deve ser observada para saber se a pessoa pode ou não tomar outro ciclo quimioterápico.<sup>65</sup> Os principais exames hematológicos incluem plaquetas, neutrófilos, leucócitos e nutrófilos. A neutropenia é definida como uma diminuição da contagem absoluta de neutrófilos menor do que 1.500 células/ $\mu$ l.<sup>65</sup> As principais causas de neutropenia incluem as distúrbios hematológicas, as doenças autoimunes, a infecção, a reação adversa medicamentosa, a quimioterapia e a radioterapia.<sup>65</sup> Considera-se trombocitopenia quando a contagem de plaquetas for menor do que 100.000/mm<sup>3</sup>.<sup>65</sup> Quando a contagem de plaquetas for menor do que 81.000/mm<sup>3</sup> e se a pessoa também apresentar leucopenia, o tratamento deve ser descontinuado até as plaquetas aumentarem para 99.000 mm<sup>3</sup>.<sup>65</sup> A ciclofosfamida, entretanto, pode ser usada no tratamento refratário de púrpura trombocitopênica e nesse caso, dentre as distúrbios hematológicas, se incluem a trombocitopenia e a anemia hemolítica microangiopática.<sup>10</sup> A leucopenia é definida como a contagem de células brancas menor do que 3.500/mm<sup>3</sup>.<sup>65</sup>

A hepatotoxicidade é uma reação adversa da ciclofosfamida que normalmente ocorre em altas doses.<sup>3</sup> Quando a hepatotoxicidade ocorre em baixas doses, a reação é classificada como rara, mas séria.<sup>19,64</sup> Falência hepática aguda com baixa dose de ciclofosfamida (200 mg) foi relatada no relato de caso de um chinês de 48 anos com glomerulonefrite progressiva secundária a granulomatose de Wegner como poliangeíte após 24 h de ter recebido ciclofosfamida.<sup>3</sup> O diagnóstico de poliangeíte foi feito com um exame patológico e c-ANCA.<sup>3</sup> O paciente recebia tratamento com altas doses de metilprednisolona, plasmaferese, hemodiálise intermitente e baixas doses intravenosa de ciclofosfamida.<sup>3</sup> Foram excluídos outros fatores que pudessem estar associados a hepatotoxicidade, incluindo antifúngico, HIV, hepatites B e C.<sup>3</sup> A alanina transaminase subiu de 41 U/L para 336 U/L no dia da administração de 200 mg de ciclofosfamida e no outro dia o pico alcançou

566 U/L.<sup>3</sup> Foi feito outro pulso de 200 mg de ciclofosfamida (segunda dose) duas semanas depois e a concentração de alanina transaminase chegou a 1.253 U/L.<sup>3</sup> Não foi possível fazer uma biópsia hepática, pois o paciente apresentou distúrbio de coagulação.<sup>3</sup> Outro exame laboratorial que deve ser monitorado é a taxa de sódio. Considera-se hiponatremia uma desordem de eletrólitos identificada na prática clínica.<sup>45</sup> Embora muitos casos sejam leves ou relativamente sintomáticos, considera-se a hiponatremia de importância clínica, aquela com alta morbidade e mortalidade. Os sintomas neurológicos de hiponatremia ocorrem quando a concentração de sódio é menor do que 125 mmol/l.<sup>66</sup> As complicações de hiponatremia incluem distúrbios no sistema nervoso central, como convulsão, até dano permanente no sistema nervoso central e morte.<sup>66</sup> A síndrome da secreção do hormônio antidiurético (SIADH) foi descrita em relato de caso e foi associada ao uso de ciclofosfamida na dose em pulso de 500 a 1.000 mg/m<sup>2</sup> e foi descrito que a concentração sérica de sódio foi menor do que 120 mmol/l e o paciente apresentou complicações neurológicas.<sup>62</sup>

A ciclofosfamida também apresenta cardiotoxicidade. Usa-se como rotina o exame de ecocardiografia, método não invasivo, para monitorar a função cardiovascular nos pacientes que se tratam com imunossuppressores.<sup>36</sup> Outros métodos não invasivos mais usados incluem a eletrocardiografia e o ECG Holter por 24 h.<sup>36</sup> Os métodos invasivos, como cintilografia, ressonância magnética e biópsia cardíaca, também são exames que podem ser usados em reações adversas classificadas como sérias.<sup>36</sup>

Outras reações adversas da ciclofosfamida incluem amenorreia, menopausa e neoplasia tardia, incluindo adenocarcinoma de esôfago, pulmão e bexiga.<sup>18,46</sup> Ciclofosfamida foi administrada na dose de 750-1000 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal em um grupo multicêntrico Lumina (*Lupus in minorities, nature versus nurture*) feito com 567 mulheres com menos de 51 anos.<sup>46</sup> Houve uma diminuição da função gonadal e a falência gonadal foi definida como amenorreia por mais de seis meses sem história de histerectomia.<sup>46</sup> A ciclofosfamida também tem sido associada à teratogenicidade.<sup>18</sup>

Quanto ao ajuste de dose da ciclofosfamida na insuficiência renal, só é feito em casos graves, *clearance* de creatinina abaixo de 10 ml/minuto. O esquema terapêutico da ciclofosfamida deve ser modificado, deve a dose ser reduzida em 25% e suplementada em 50% após a diálise.<sup>34</sup>

A diluição dos medicamentos usados na rotina de ciclofosfamida foi feita com o objetivo de manter a maior concentração possível do fármaco em sua forma não ionizada.<sup>58</sup> Dessa forma, dois parâmetros foram levados em consideração: a compatibilidade do medicamento no veículo (soro fisiológico, soro glicosado ou *ringer lactato*) e o tempo de estabilidade. Foi dada a preferência para aquele cujo tempo de estabilidade fosse maior, de forma a garantir maior eficácia do tratamento.<sup>33</sup>

Quando os medicamentos foram compatíveis e estáveis com o mesmo veículo, preferiu-se o mesmo veículo, o que facilita a administração por parte da equipe de enfermagem. Evita-se assim interação farmacocinética, que ocasionaria a ionização do fármaco e diminuição da sua eficácia.<sup>67</sup>

Outro aspecto importante que deve ser abordado é a orientação do paciente sobre o tratamento a que é submetido. Estudo feito em Natal com 40 mulheres diagnosticadas com lúpus eritematoso sistêmico do Hospital Onofre mostrou que as pacientes com maior adesão foram aquelas que entenderam o tratamento corretamente, bem como a doença, e dessa forma entenderam os efeitos adversos, bem como o manejo clínico para minimizar essas reações adversas medicamentosas.<sup>68</sup>

As publicações sobre eventos adversos são importantes instrumentos para monitorar a segurança dos medicamentos após a liberação por órgãos de vigilância sanitária de cada país para venda.<sup>69</sup> A revisão sobre administração de medicamentos pretendeu uniformizar a administração de ciclofosfamida pelos profissionais de saúde, para minimizar os eventos adversos causados por medicamentos chamados de reação adversa medicamentosa.<sup>19</sup>

---

## Conclusão

A rotina foi elaborada com vistas ao aumento da área sobre a curva de ciclofosfamida e dos manejos clínicos adequados para minimizar as reações adversas medicamentosas, que, se não forem adequadamente evitadas, causam danos ao paciente, como aumento da prevalência de vômitos e depósito de acroleína na bexiga. O manejo clínico das reações adversas que alteram os exames laboratoriais foi descrito para orientar na solicitação dos exames laboratoriais. As reações adversas, mesmo raras, foram destacadas porque podem causar alta morbidade. Dessa forma, o uso racional de ciclofosfamida aumenta a segurança do tratamento e diminui o custo da administração do quimioterápico, visto se propôs a evitar o erro.

---

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

---

## REFERÊNCIAS

1. Burkard ME, Wisinski KB, Njiaju UO, Donohue S, Hegeman R, Stella A, et al. Feasibility of 4 cycles of docetaxel and cyclophosphamide every 14 days as an adjuvant regimen for breast cancer: a Wisconsin Oncology Network study. *Clin Breast Cancer*. 2014;14:205-11.
2. Huang BT, Tan Y, Zhao WH, Zeng QC, Li BS, Chen RL. How to determine bortezomib-based regimen for elderly patients with multiple myeloma: PAD versus CBD, an observational study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140:303-9.
3. Subramaniam SR, Cader RA, Mohd R, Yen KW, Ghafor HA. Low-dose cyclophosphamide-induced acute hepatotoxicity. *Am J Case Rep*. 2013;14:345-9.
4. Munyangango EM, Le Roux-Villet C, Doan S, Pascal F, Soued I, Alexandre M, et al. Oral cyclophosphamide without corticosteroids to treat mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2013;168:381-90.
5. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de

- Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52:152-74.
6. Rosa Neto NS, Goldenstein-Schainberg C. Dermatomiosite juvenil: revisão e atualização em patogênese e tratamento. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(3):299-312.
  7. Broad K, Pope JE. The efficacy of treatment for systemic sclerosis interstitial lung disease: results from a meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2010;16:RA187-90.
  8. Appenzeller S, Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Crise renal como manifestação inicial de esclerose sistêmica sine scleroderma. *Rev Bras Reumatol.* 2004;44:87-9.
  9. Chu H, Wu LH, Song D, Yu F, Zhao MH. Noninflammatory necrotizing vasculopathy in lupus nephritis: a single-center experience. *Lupus.* 2014;23:20-30.
  10. Campos LM, Spadoni MS, Michelin CM, Jesus AA, Carneiro JD, da Silva CA. Thrombotic thrombocytopenic purpura at presentation of juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53:120-6.
  11. Yaguchi H, Sakushima K, Takahashi I, Nishimura H, Yashima-Yamada M, Nakamura M, et al. Efficacy of intravenous cyclophosphamide therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Intern Med.* 2013;52:969-72.
  12. Hobbs DJ, Barletta GM, Rajpal JS, Rajpal MN, Weismantel DP, Birmingham JD, et al. Severe paediatric systemic lupus erythematosus nephritis – A single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:457-63.
  13. Lehman TJ, Singh C, Ramanathan A, Alperin R, Adams A, Barinstein L, et al. Prolonged improvement of childhood onset systemic lupus erythematosus following systematic administration of rituximab and cyclophosphamide. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:3.
  14. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD001157.
  15. Cox PJ. Cyclophosphamide cystitis – Identification of acrolein as the causative agent. *Biochem Pharmacol.* 1979;28:2045-9.
  16. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Lupus nephritis: current issues. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:795-8.
  17. Dupuis LL, Boodhan S, Holdsworth M, Robinson PD, Hain R, Portwine C, et al. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:1073-82.
  18. Furst DE, Tseng CH, Clements PJ, Strange C, Tashkin DP, Roth MD, et al. Adverse events during the Scleroderma Lung Study. *Am J Med.* 2011;124:459-67.
  19. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry and investigators: safety reporting requirements for INDs and BA/BE Studies. Silver Spring, MD. 2012:29. Acesso em 08/08/2014. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM227351.pdf>.
  20. Lotan E, Leader A, Lishner M, Gottfried M, Pereg D. Unrecognized renal insufficiency and chemotherapy associated adverse effects among breast cancer patients. *Anticancer Drugs.* 2012;23:991-5.
  21. Hsieh SG, Hibbert S, Shaw P, Ahern V, Arora M. Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. *Cancer.* 2011;117:2219-27.
  22. Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em odontologia: procedimentos clínicos e uso de medicamentos nas principais situações da prática odontológica. São Paulo: Artes Médicas; 1998.
  23. Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992.
  24. Wannmacher L. Erros: evitar o evitável. Uso racional de medicamentos: tema selecionados. 2005;2:1-6. Acesso em 08/08/2014. Disponível em: [http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1284734732novo\\_erro\\_medico.pdf](http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1284734732novo_erro_medico.pdf).
  25. Melo LR, Pedreira MLG. Erros de medicação em pediatria: análise da documentação de enfermagem no prontuário do paciente. *Rev Bras Enferm.* 2005;58:180-5.
  26. Allué N, Chiarello P, Bernal Delgado E, Castells X, Giraldo P, Martínez N, et al. Impacto económico de los eventos adversos en los hospitales españoles a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos. *Gac Sanit.* 2014;28:48-54.
  27. Medeiros EFF, Moraes CF, Karnikowski M, Nóbrega OT, Karnikowski MGdO. Intervenção interdisciplinar enquanto estratégia para o Uso Racional de Medicamentos em idosos. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2011;16:3139-49.
  28. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer EP. Update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology, Chemotherapy, and Radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2002;20:2895-903.
  29. Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ, Klingemann HG, Reece DE, Phillips GL. Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1991;9:2016-20.
  30. Hawthorn J, Cunningham D. Dexamethasone can potentiate the anti-emetic action of a 5HT3 receptor antagonist on cyclophosphamide induced vomiting in the ferret. *Br J Cancer.* 1990;61:56-60.
  31. Jordan K, Sippel C, Schmol HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist.* 2007;12:1143-50.
  32. Turner N, Stewart J, Barnett F, White S. Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion secondary to carboplatin after docetaxel-carboplatin-trastuzumab combination for early stage HER-2 positive breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2012;8:e9-11.
  33. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 17th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2013.
  34. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int.* 2002;61:1495-501.
  35. Mardegan LC, Soledade C, Sachetto Z, Bertolo MB, Amstalden EMI, Sâmara AM, et al. Síndrome de Churg Strauss: uma vasculite rara. *Rev Bras Reumatol.* 2004;44:179-84.
  36. Di Lisi D, Bonura F, Macaione F, Peritore A, Meschisi M, Cuttitta F, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the tissue Doppler in the early diagnosis of left ventricular dysfunction. *Anticancer Drugs.* 2011;22:468-72.
  37. Salido M, Macarron P, Hernandez-Garcia C, D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003;12:636-9.
  38. Calixto-Lima L, Martins de Andrade E, Gomes AP, Geller M, Siqueira-Batista R. Dietetic management in gastrointestinal complications from antineoplastic chemotherapy. *Nutr Hosp.* 2012;27:65-75.
  39. Zahn KL, Wong G, Bedrick EJ, Poston DG, Schroeder TM, Bauman JE. Relationship of protein and calorie intake to the severity of oral mucositis in patients with head and neck cancer receiving radiation therapy. *Head Neck.* 2012;34:655-62.
  40. Milman N. Anemia – Still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol.* 2011;90:369-77.
  41. McDermid JM, Lönnerdal B. Iron. *Adv Nutr.* 2012;3:532-3.



42. Centro de Oncologia Unimed Birigui. Cuidados com o paciente em quimioterapia. Acesso em 08/08/2014. Disponível em: [http://www.unimedbirigui.net.br/oncologia/downloads/manual\\_cuidados\\_com\\_o\\_paciente\\_em\\_puimioterapia.pdf](http://www.unimedbirigui.net.br/oncologia/downloads/manual_cuidados_com_o_paciente_em_puimioterapia.pdf).
43. Mota DM, Silva MG, Sudo EC, Ortún V. Uso racional de medicamentos: uma abordagem econômica para tomada de decisões. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008;13 Suppl.: 589-601.
44. Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio). Rio de Janeiro: Manual do paciente em quimioterapia; 2006. Acesso em 08/08/2014. Disponível em: <http://www.hemorio.rj.gov.br/html/pdf/Manuais/quimioterapia.pdf>.
45. Bruining DM, van Roon EN, de Graaf H, Hoogendoorn M. Cyclophosphamide-induced symptomatic hyponatraemia. *Neth J Med*. 2011;69:192-5.
46. González LA, Pons-Estel GJ, Zhang JS, McGwin G, Roseman J, Reveille JD, et al. Effect of age, menopause and cyclophosphamide use on damage accrual in systemic lupus erythematosus patients from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXIII). *Lupus*. 2009;18:184-6.
47. Otero López MJ. Errores de medicación y gestión de riesgos. *Rev Esp Salud Pública*. 2003;77:527-40.
48. Medeiros-Souza P, Santos-Neto L, Kusano LTE, Pereira MG. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. *Rev Saúde Pública*. 2007;41:1049-53.
49. Mesna. En: UpToDate Inc. [base de dados da Internet]. Waltham, (MA); 2013. Acesso em 01/07/2014. Disponível em: <http://www.uptodate.com>. Requer assinatura.
50. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric dosage handbook*. Cleveland: Lexi-Comp Inc; 1992.
51. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:221-32.
52. Dewulf NL, Monteiro RA, Passos AD, Vieira EM, Troncon LE. Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com doenças gastrintestinais crônicas acompanhados no ambulatório de um hospital universitário. *Rev Bras Ciênc Farm*. 2006;42:575-84.
53. Golan DE. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
54. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum*. 2010;62:9-21.
55. Mesna. Tampa (FL): Gold Standart; 2014. Acesso em 08/08/2014. Disponível em: <http://www.clinicalpharmacology.com>. Requer assinatura.
56. Jeong SW, Cho JW, Hwang JS, Song JD, Shin S, Jang JY, et al. The antiemetic effect of a novel tropisetron patch in anticancer agents-induced kaolin pica model using rats. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2005;20:167-74.
57. de Jonge ME, Huitema AD, van Dam SM, Rodenhuis S, Beijnen JH. Effects of co-medicated drugs on cyclophosphamide bioactivation in human liver microsomes. *Anticancer Drugs*. 2005;16:331-6.
58. Goodman L. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2001.
59. Andrews PL, Sanger GJ. Nausea and the quest for the perfect anti-emetic. *Eur Pharmacol*. 2014;722:108-21.
60. Dexamethasone. In: UpToDate Inc. [base de dados da Internet]. Waltham, (MA); 2013. Acesso em 01/07/2014. Disponível em: <http://www.uptodate.com>. Requer assinatura.
61. Cagnoni PJ, Matthes S, Day TC, Bearman SI, Shpall EJ, Jones RB. Modification of the pharmacokinetics of high-dose cyclophosphamide and cisplatin. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24:1-4.
62. Gilbar PJ, Richmond J, Wood J, Sullivan A. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by a single dose of oral cyclophosphamide. *Ann Pharmacother*. 2012;46:e23.
63. Abdul Rasool Hassan B, Yusoff ZB, Bin Othman S. Association of neutropenia onset and severity with chemotherapy regimens and schedules. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12:1425-8.
64. Vieira FP, Rediguierei CF, Rediguierei CF. A regulação de medicamentos no Brasil. Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 672.
65. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29:532-43.
66. Letmaier M, Painold A, Holl AK, Vergin H, Engel R, Konstantinidis A, et al. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15:739-48.
67. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010*. 2ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Série B. Textos Básicos de Saúde.
68. Faria DA, Revoredo LS, Vilar MJ, Maia EM. Resilience and treatment adherence in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2014;8:1-8.
69. Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, Bergman U, Edwards IR, Fernandez AM, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:581-7.