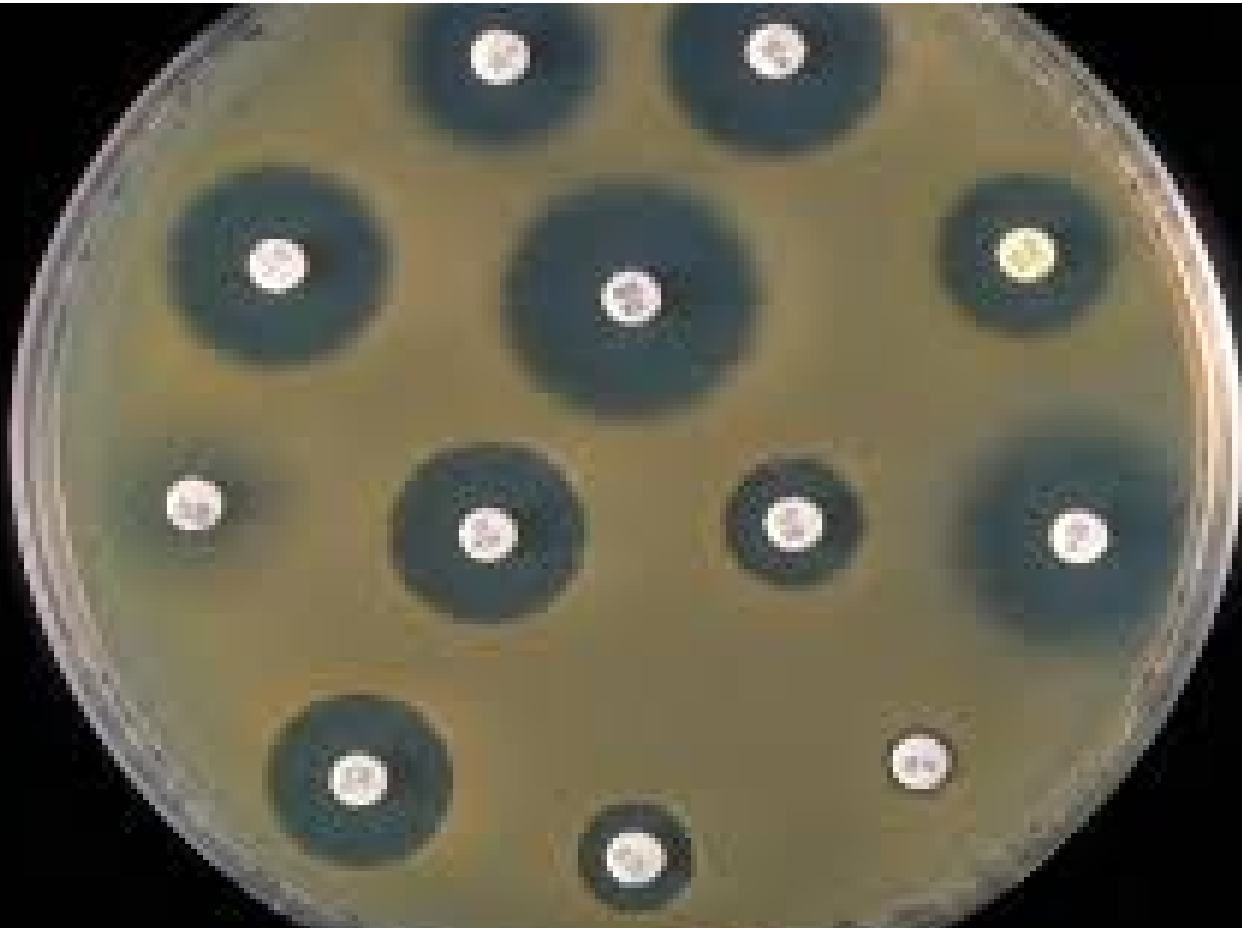


5º Semestre
FARMACOLOGIA III



Cronograma

25/03 - M1 27/05 - M2

Livro Biblioteca virtual: Rang Dale, Farmacologia Ilustrada e Farmacologia Essencial

[M1 Farmacologia III](#)

11 de março de 2021

Introdução aos Antineoplásicos

O que é uma célula cancerosa?

A célula cancerosa possui alteração em seu DNA, multiplicação excessiva e descontrolada. Uma célula neoplásica não passa pelo processo de diferenciação celular ou tem esse processo defeituoso. Além disso, em uma captação de substâncias muito mais intensa que a célula saudável e seu ritmo de replicação é muito mais intenso.

Existe também uma questão de invasividade, em que a célula pode invadir o tecido em que ela se encontra, o que pode pressioná-lo ou lesioná-lo. Não realiza apoptose e os receptores das células tumorais são os mesmos que os de células saudáveis (evasividade). **METÁSTASE: o tumor acaba mandando células para outros tecidos (nem todo tumor maligno é metastático).** Um tumor também tem um processo chamado de angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos), que será responsável por nutrí-lo.

Farmacologia dos Antineoplásicos

Associações de antineoplásicos resultam em taxa de resposta. Para realizá-lo, os fármacos combinados devem ter:

- Atividade antitumoral demonstrada em monoterapia
- Diferentes mecanismos de ação
- Toxicidades diferentes sobre tecidos normais
- Ausência de resistência cruzada

A ideia da terapia antitumoral é eliminar o tumor. Para isso, pode-se fazer a radioterapia, a imunoterapia, quimioterapia ou uma cirurgia para a extração do tumor. Normalmente, existe a quimioterapia adjuvante (costuma ser após a cirurgia) e a neoadjuvante (é feita antes da cirurgia, para diminuir ao máximo o tamanho do tumor antes da cirurgia). É muito comum fazer a associação de quimioterápicos.

Preocupação da toxicidade sobre os tecidos normais: tão importante quanto tratar o tumor existe uma questão de proteção do paciente $\Rightarrow$ série de medidas farmacológicas aplicadas a fim de reduzir o dano sobre o paciente (antieméticos, transfusão etc.), de preferência não ter resistência sob as células tumorais. [Como as células se dividem e como quimioterapia funciona](#)

O fármaco antineoplásico geralmente age de forma citostática:

- Impedindo a replicação do DNA
- A formação de duas células

Basicamente os quimioterápicos antineoplásicos irão tentar impedir a replicação celular, por isso também são chamados fármacos citostáticos, pois atuam inibindo a replicação celular. [Drogas antitumorais](#) - 1º Alvo: anticorpos monoclonais.

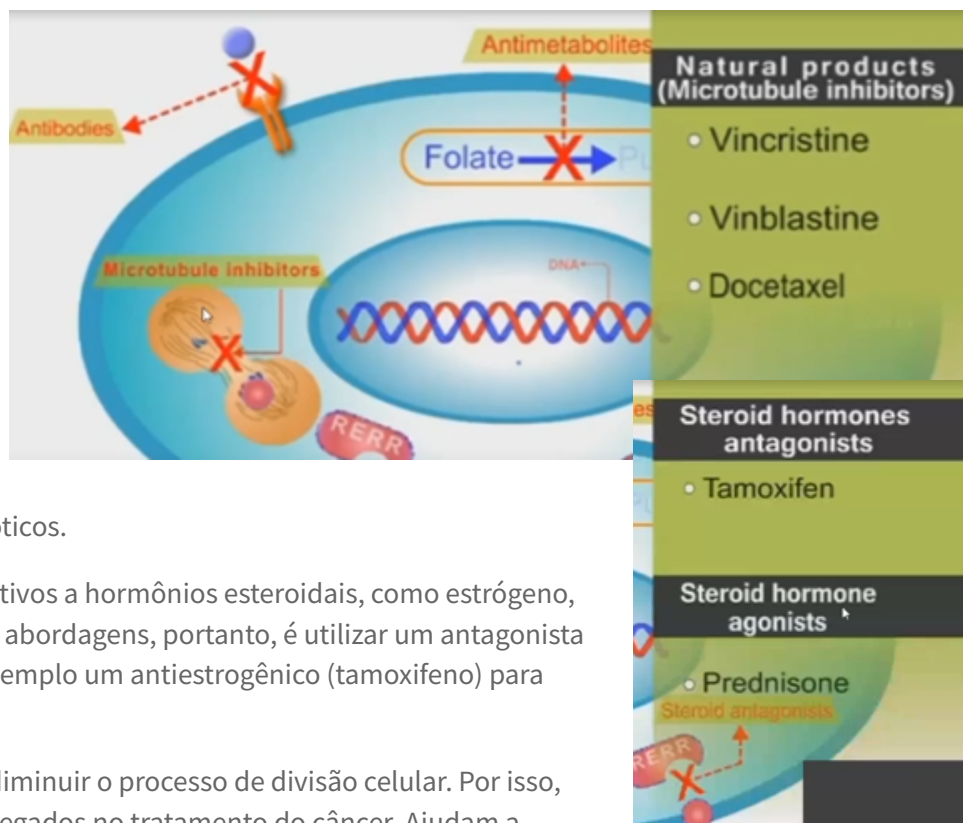
Os **antagonistas metabólicos** são fármacos que irão impedir a síntese de alguma substância. No caso dos antitumorais, a síntese de bases nitrogenadas. Exemplos: metotrexato (em doses mais baixas, é empregado como imunossupressor em doenças autoimunes, como na artrite reumatóide), 5-Fluorouracil (a flucitosina libera um antagonista metabólico, a 5-Fluorouracil, que impede tanto a síntese de DNA quanto RNA), mercaptopurina (é empregada como antagonista de bases púricas, impedindo a síntese de DNA).

Obs: o monoclonal Trastuzumab é o mais adequado para tratar câncer de mama, pois age especificamente sobre os receptores HER2.

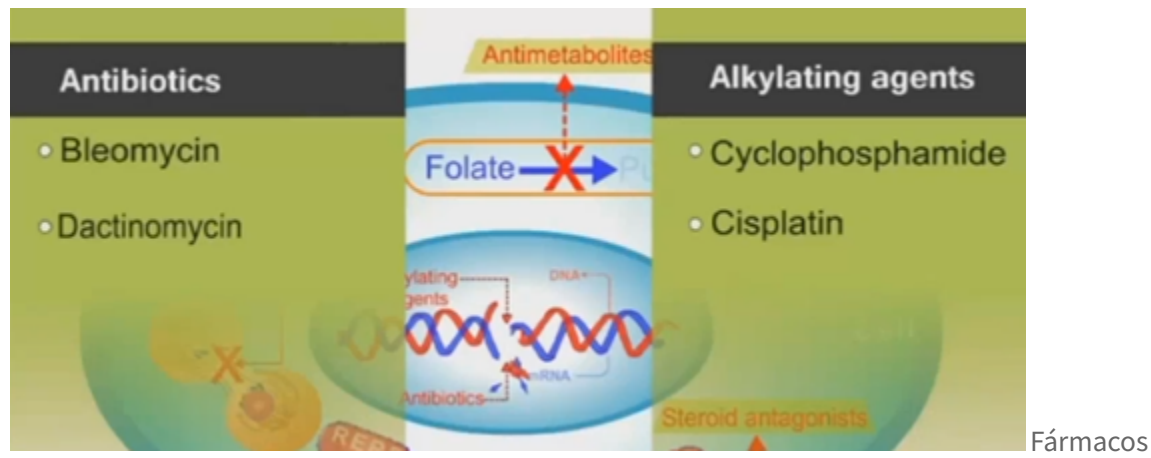
Alcalóides da vinca:
Vincristine e
Vinblastine. Inibem a formação de fusos mitóticos.

Alguns tumores são reativos a hormônios esteroidais, como estrógeno, progesterona. Uma das abordagens, portanto, é utilizar um antagonista esteroide, como por exemplo um antiestrogênico (tamoxifeno) para tumor de mama.

Os corticóides podem diminuir o processo de divisão celular. Por isso, muitas vezes, são empregados no tratamento do câncer. Ajudam a



reduzir o edema, até possuem uma atividade protetora contra a QT (quimioterapia). Ajudam também como antiemético.



intercalantes das bases de DNA, impedem a replicação.

15 de abril de 2021

Quimioterapia

A 1ª dificuldade encontrada na quimioterapia é que o tumor constitui um conjunto de células self (nossa), com grande semelhança, e, do ponto de vista da QT, fica difícil de selecionar as células tumorais para poder combater.

As células tumorais são de replicação rápida, por isso a maior parte dos antitumorais possui uma ação citostática: a ideia desses antitumorais é impedir essa proliferação do tipo rápida. Exemplos de células saudáveis de replicação rápida: epitélio intestinal, epiderme, células hematopoiéticas, pilosas, germinativas.

Quimioterapia adjuvante

É empregada após a cirurgia e objetiva retirar células tumorais que a cirurgia não eliminou e eventualmente micrometástases pós-cirúrgicas que podem surgir de forma distribuídas ao longo do organismo e que não são detectáveis aos exames complementares.

Quimioterapia neoadjuvante

É aplicada antes da cirurgia e tem o objetivo de diminuir o tamanho do tumor para ficar mais fácil sua remoção na cirurgia.

Tipos de Quimioterápicos

Agentes ciclo-celular específicos

1. **Agentes Antimetabólicos**: Análogo do ácido fólico; Antagonistas das pirimidinas; Análogos das purinas e inibidores correlatos
2. **Agentes Hormonais**: Adrenocorticosteróides; Progestinas; Estrogênios; Androgênios; Antiestrogênio; Antiandrogênico; Análogo o hormônio liberador de gonadotrofina; Inibidor da aromatase; Inibidor hormônio peptídeo
3. **Produtos Naturais**: Alcalóides vegetais (Alcalóides da vinca, Pofilotoxinas, Pactalexel - Taxol) e Enzimas.

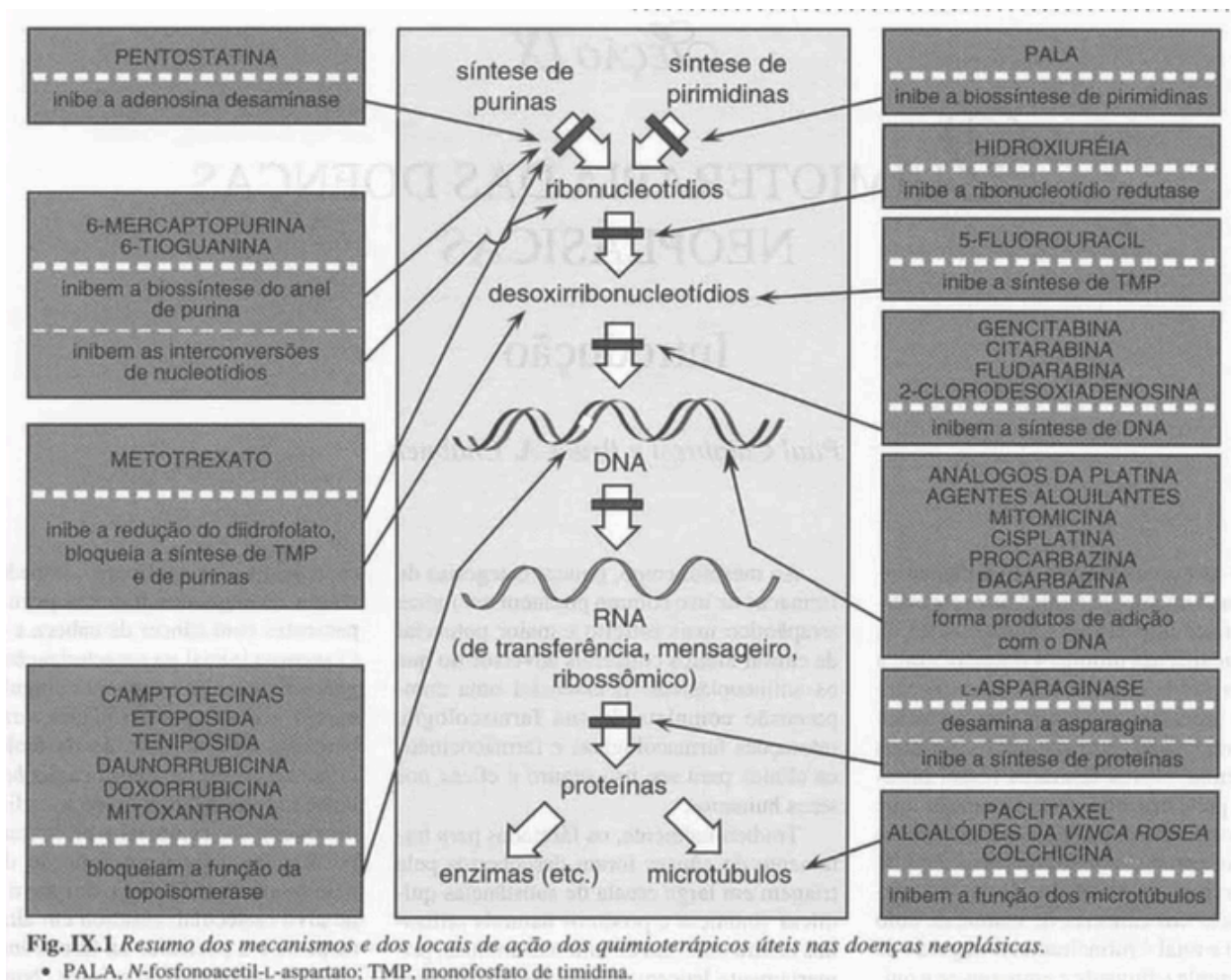
Agentes ciclo-celular não específicos

1. **Produtos Naturais**: Antibióticos naturais (Antraciclinas; Mitomicina; Dactinomicina; Ptícamacina; Bleomicina) e alcalóides pirrolizidínicos
2. **Complexos de Coordenação**: cisplatina (cis-DDP) e Carboplatina (CBDCA)
3. **Agentes Alquilantes Diversos**: Mostardas nitrogenadas, Nitromarélías, Triazenos e Alquil sulfonatos

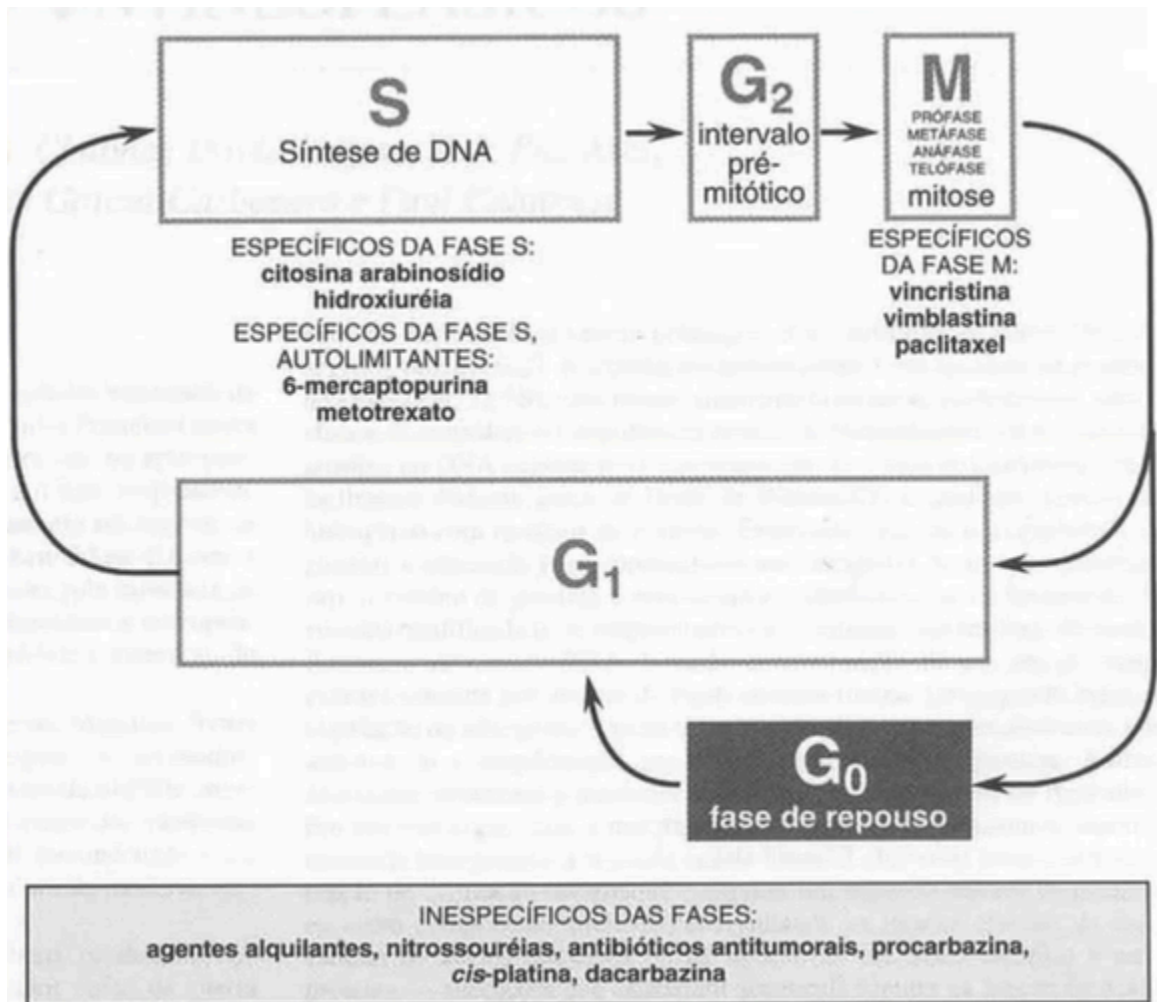
Alvos dos Quimioterápicos

Em geral, a ideia da QT antineoplásica consiste em inibir a reprodução celular, podendo:

1. Atacar as bases de DNA: intercalando as bases de DNA (isso impede tanto a replicação como também causa um DNA defeituoso)
2. Impedir a formação das bases de DNA, concorrendo com o ácido fólico (antagonistas metabólicos)
3. Ação antimitótica (impedindo a formação dos fusos mitóticos e a replicação celular)



Portanto, atuam muito sobre síntese de DNA, replicação de DNA, mitose ou sobre a síntese de proteínas, o que acaba sendo bastante tóxico.

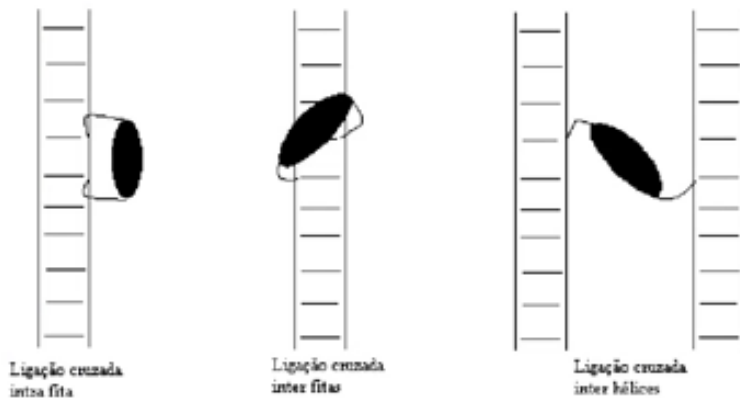


Classificação

- Ciclo específicos: atuam no ciclo da mitose. Dependem do ciclo celular
- Não-ciclo específicos: agentes alquilantes. Podem atuar em qualquer fase do tumor

Em um tumor, normalmente, quando começa a formar a massa tumoral, o interior do tumor tem uma atividade menor e o exterior, acaba se reproduzindo mais e o núcleo menos. Dessa forma, no interior do tumor, o antineoplásico não irá atingir, pois a replicação não é tão intensa e neste caso será necessário usar o antitumoral não ciclo específico. A maioria dos antitumorais são citostáticos.

Agentes Alquilantes - Mostardas nitrogenadas



Ligações cruzadas dos antitumorais

As mostardas nitrogenadas são derivadas de uma arma química (gás mostarda), extremamente capaz de formar vesículas (vesicante). Esse gás mostarda também tinha uma boa capacidade de causar aplasia/supressão da medula, parava o crescimento celular (ação citostática). Ex: clorambucil, cisplatina, melfalano, ciclofosfamida, carmustina, bussulfano.

Mecanismo de ação: essas mostardas nitrogenadas intercalam as bases de DNA, ligam-se ao DNA tumoral, formando ligações covalentes cruzadas com as bases de DNA.

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida acaba sendo a mais utilizada, também pela capacidade imunossupressora, para evitar a rejeição de um transplante.

Indicações: Câncer de mama e de metástases, câncer colorretal, câncer de cérvix uterina, adenocarcinoma de pulmão, doença de Hodgkin e Linfoma não Hodgkin.

Mecanismo de ação: Impede a divisão celular por forçar uma ligação cruzada entre as bases de DNA e/ou fragmentação das hélices de DNA → É um pró-fármaco (precisa ser ativada dentro do organismo para ter sua ação. Por isso, é um pouco menos tóxica) → É agente não ciclo específico → Possui atividade imunossupressora.

Contraindicações: Hipersensibilidade à ciclofosfamida e depressão grave da medula óssea.

Efeitos colaterais: pode ser tóxica para os rins e para a bexiga. Outros efeitos: alopecia, amenorreia, azoospermia.

Interações Medicamentosas: com tiazidas (diuréticos) prolonga a leucopenia; Reduz os efeitos de digoxina e quinolonas; com fenobarbital e fenitoína diminui o efeito; com cimetidina aumenta

toxicidade da ciclofosfamida, além disso, a ciclofosfamida aumenta a toxicidade da citarabina, doxorrubicina, alopurinol, colchicina, probenecida, cloranfenicol e anticoagulantes orais.

Interação benéfica

Pode ser tóxica para os rins e bexiga, pois produz um metabólito, a acroleína, que é tóxica tanto para os rins (nefrotóxica), quanto para a bexiga. A 2-mercaptop etanosulfonato (MESNA), se empregada junto, irá sequestrar a acroleína, impedindo a lesão aos rins e à bexiga. A maioria dos antitumorais precisam de outro fármaco administrados junto para reduzir a toxicidade. Quando se usa a cisplatina, por exemplo, é preciso aplicar junto manitol+amifostina.



Principais agentes alquilantes

Fármaco	Via	Efeitos adversos	Interações medicamentosas importantes	Variáveis de monitoramento	Observações
Ciclofosfamida	IV/VO	Mielossupressão, cistite hemorrágica, alopecia, amenorréia e tumores secundários	fenobarbital fenitoína (CYP450), digoxina, anticoagulantes	Análise de urina, HC, função renal e hepática	Boa hidratação para prevenir toxicidade vesical (mesma com dosagens altas)
Ifosfamida	IV	Mielossupressão, cistite, hemorrágica, N/V, neurotoxicidade, alopecia, amnorreia	fenobarbital fenitoína (CYP450), cimetidina, alopurinol, varfarina	Análise de urina e neurotoxicidade	Usar mesna e hidratação para prevenir toxicidade renal
Carmustina (BCNU)	IV	Mielossupressão, N/V, rubor facial, hepatotoxicidade, toxicidade pulmonar, impotência e infertilidade	cimetidina, anfotericina B, digoxina, fenitoína	HC, TFPs, função renal e hepática	Também disponível como <i>wafer</i> implantável (cérebro)
Lomustina (CCNU)	VO	Mielossupressão, N/V, toxicidade pulmonar, impotência, infertilidade e neurotoxicidade	cimetidina, álcool	HC, TFPs, função renal e hepática	Administrar em jejum
Dacarbazina	IV	Mielossupressão, N/V, síndrome tipo gripe, toxicidade do SNC, hepatotoxicidade e	fenobarbital, fenitoína (CYP450)	HC, função renal e hepática	Vesicante

		fotossensibilidade			
Temozolomida	VO	N/V, mielossupressão, cefaleia, fadiga, fotossensibilidade	—	HC, função renal e hepática	Requer profilaxia PCP*
Melfalano	IV/VO	Mielossupressão, N/V/D, mucosite, hipersensibilidade (IV)	Cimetidina, esteróides, Ciclosporina	HC, função renal e hepática e ajustar dosagem na disfunção renal	Tomar em jejum
Clorambucilla	VO	Mielossupressão, urticária, fibrose pulmonar, hepatotoxicidade	fenobarbital, fenitoína (CYP450)	HC, função renal e hepática e ácido úrico	Tomar com alimento
Bussulfano	IV	Mielossupressão, N/V/D, mucosite, urticária, fibrose pulmonar, hepatotoxicidade	Paracetamol, itraconazol, fenitoína	HC, sintomas pulmonares, teste de função renal e hepática	“Pulmão bussulfano”

Todos estes fármacos listados na tabela, irão fazer a intercalação das bases de DNA. O uso destes derivados alquilantes necessitam de monitoramento constante por meio de análise de urina, hemograma completo, função renal, função hepática. Derivados de Ciclofosfamida e fosfamida: boa hidratação e usar a MESNA.

Cisplatina

Indicações: Câncer de bexiga; Câncer de próstata, ovário, testículo, mama; câncer de cabeça e pescoço; câncer de pulmão; linfomas Hodgkin e não-Hodgkin; neuroblastoma, mieloma e osteossarcoma.

Contraindicações: Insuficiência renal pré-existente; mielossupressão; dificuldades na audição; alergia

Mecanismo de ação: Agente alquilante (também intercala as bases de DNA) não específico sobre o ciclo celular, mas não é uma mostarda nitrogenada. É um derivado metálico: não solúvel nem em água nem em óleo. Isso torna a filtração renal difícil. Para conseguir aplicá-la, realiza-se uma infusão lenta com grande volume de soro. Ainda assim consegue-se solubilizar apenas $\leq 1\%$.

Interações medicamentosas: Fármacos que têm seu efeito diminuído: Carbamazepina (absorção reduzida ou eliminação acelerada), Fenitoína, Fármacos para tratamento da gota ($\uparrow$ da [] de ácido úrico no sangue)/ $\uparrow$ dos efeitos tóxicos da cisplatina - Diuréticos de alça, aminoglicosídeos e vancomicina/ Uso concomitante de anti-histamínicos pode mascarar a ototoxicidade; DEVE ser associado ao Manitol.

Efeitos colaterais:

- Problemas de pele (rash cutâneo), neurotoxicidade (por conta da baixíssima solubilidade da cisplatina, que pode se acumular). Normalmente a cisplatina precisa ser associada ao manitol, pois é um diurético osmótico que ajuda a fazer a excreção da cisplatina.
- Ototoxicidade (tanto ouvido - distúrbios de equilíbrio - quanto externo - audição). Como causa muita náusea, pode-se empregar anti-histamínicos, tanto para os distúrbios alérgicos quanto para reduzir a náusea. Além disso, por possuírem efeito sobre o labirinto, podem diminuir/disfarçar a ototoxicidade da cisplatina. Esses efeitos auditivos são piorados com os diuréticos de alça (furosemida, aminoglicosídeos, vancomicina também)

Cisplatina e seus derivados

Fármaco	Via	Efeitos Adversos	Interações farmacológicas importantes	Variáveis de monitoramento	Observações
Cisplatina	IV, IP, IA	Nefrotoxicidade, mielossupressão, ototoxicidade, N, V, depleção de eletrólitos, reações de infusão e nefrotoxicidade	Anticonvulsivantes	HC, PMC, eletrólito e audição	Necessário pré e pós hidratação agressiva; alta incidência de náuseas e êmese
Carboplatina	IV, IP, IA	Mielossupressão, N, V e reações de infusão	Aminoglicosídeos	HC	Dose calculada usando a ASC
Oxaliplatina	IV	Neurotoxicidade, N, V, reações de infusão, hepatotoxicidade e mielossupressão	Varfarina	HC, função neurológica e função hepática	Neuropatia periférica acumulativa e relacionada com o frio

Cuidados no tratamento com a cisplatina: hidratação intensa IV, tratamento mais intenso de antieméticos (ondansetrona, metoclopramida, dexametasona e até mesmo cinarizina/flunarizina - pois é muito emetogênica). Além disso, como se faz o uso de diuréticos por causa da hidratação, acaba-se eliminando mais íons (fazer reposição com magnésio). É preciso fazer um acompanhamento com hemograma, eletrólitos para avaliar a função neurológica, hepática e auditiva. Obs: a dexametasona não é um antiemético clássico, mas também tem atividade antiemética.

22 de abril de 2021

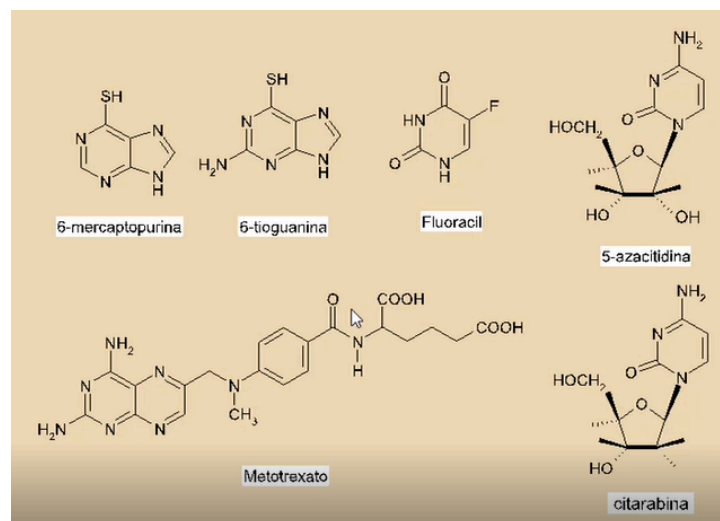
Antagonistas metabólicos ou Agentes antimetabólicos

Esses agentes antimetabólicos tem a estrutura química muito semelhante a alguns substratos que nossa célula usa. Além disso, não são seletivos, ou seja, acabam atingindo as células normais de

replicação rápida e causando efeitos adversos, como diarreia (epitélio intestinal), anemia aplásica (células da medula), alopecia (células pilosas), infertilidade (células germinativas) etc. Em alguns casos, é possível fazer uma **terapia de resgate**. No caso do metotrexato (usado em doses altas), faz-se posteriormente uma recuperação/terapia de resgate com o leucovorin (ácido folínico - ácido fólico reduzido), que então consegue recuperar células lesionadas pelo metotrexato. Ainda assim, inevitavelmente, acaba-se atacando as células saudáveis.

O **Metotrexato** é muito parecido com o ácido fólico (1 átomo só de diferença). A vantagem disso é que o metotrexato irá entrar nas células que estão em um ritmo de replicação alto (geralmente as tumorais) e que precisam muito de ácido fólico. A pouca diferença do metotrexato para o ácido fólico (uma amina no lugar da hidroxila) já é o suficiente para impedir a biossíntese das bases púricas e de DNA.

Outro muito famoso é a **5-fluoruracila**. Também impede também a síntese de DNA e RNA. A 5-FU, no lugar da uracila, tem um flúor de diferença. O antagonista metabólico é tão semelhante ao substrato natural que ele acaba entrando no local quando a célula produz bases púricas, pirimídicas, DNA e RNA. Ao invés de a célula pegar a base nitrogenada irá captar estes antagonistas metabólitos, que bloqueiam a biossíntese de DNA, impedindo a replicação deste DNA tumoral ou produzindo um DNA defeituoso.



Muitas vezes, na quimioterapia, tão importante quanto matar o tumor é a terapia de proteção do paciente (antieméticos, manitol, cisplatina). Os corticóides (dexametasona, por exemplo) ajudam a reduzir a emese quando há casos emetógenos muito graves como o da cisplatina. Muitas vezes, utiliza-se também o lorazepam, um BDZ, para emese muito intensa, pois também diminui o gatilho quimiorreceptor.

Porém, o que mais faz isso é a ondansetrona, um antagonista dos receptores 5HT₃ (serotonina) e pode ser usada em casos de diarreia, pois não tem ação procinética. Outro é a metoclopramida (plasil), que bloqueia receptores dopaminérgicos no complexo mioentérico e tem ação pró cinética, então é usado para casos de náuseas e vômitos, mas sem diarreia, pois acelera o peristaltismo.

Citarabina

Mecanismo de ação: Antagonista metabólico, análogo das purinas, penetra na célula via carregador/transportador. Dentro da célula, ela é convertida a trifosfato de aracitidina, e assim compete com o substrato natural pela enzima DNA polimerase e isso acaba inibindo-a, reduzindo, assim, a síntese de DNA.

Indicações:

- **Citarabina Convencional** (Leucemia não-linfocítica aguda, Leucemia mielocítica crônica (fase blástica) e Linfomas não-Hodgkins (em crianças)
- **Citarabina lipossomal** (tratamento de meningite linfomatosa).

Obs: tratamento Neo adjuvante: usado antes da cirurgia para reduzir o tamanho do tumor e a adjuvante é realizada depois da cirurgia. Muitas vezes isso pode ser combinado com a radioterapia

Contraindicações: Hipersensibilidade e Infecção meníngea ativa (pois a citarabina lipossomal consegue invadir o sistema nervoso, em específico as meninges). Como esses fármacos têm uma atividade imunossupressora, é preciso tomar cuidado para não piorar a infecção.

Farmacocinética:

- **Citarabina convencional**: Via intravenosa ou subcutânea. 15% de ligação c/proteínas plasmáticas. Atravessa a BHE. Biotransformação (plasma, fígado e outros tecidos). Excreção urinária [metabólitos inativos (80%) Cerca de 10% excretados inalterados].
- **Citarabina lipossomal**: Via intratecal. Metaboliza-se no plasma a ara-U (inativo). meia-vida terminal: 100 a 263 h. Eliminação urinária.

Interações medicamentosas: **Citarabina convencional** (↓efeito de: digoxina, gentamicina, flucitosina. ↑ efeito de metotrexato) e **Citarabina lipossomal** (Mínimo potencial para interação com outros medicamentos).

Fluorouracil

Possui uma semelhança muito grande com a uracila (base nitrogenada RNA)

Mecanismo de ação: antimetabólito, análogo das pirimidinas; Inibe síntese de DNA; Também é incorporado diretamente em cadeias de DNA e RNA, perturbando suas funções. Inibe a timidilato sintase, que é uma enzima importante para a síntese de DNA, mas como é um análogo da uracila, também impede a síntese de RNA.

Indicações: carcinoma colo-retal, gástrico, pancreático, mama. Câncer prostático, de bexiga, do epitélio ovariano,



cervical, endometrial, anal, esofágico. Tumores metastáticos de carcinoma de pele, hepáticos de cabeça e pescoço e hepatoblastoma, etc.

Contraindicações: Hipersensibilidade, depressão da Medula Óssea; Infecções potencialmente graves. Forma tópica (mulheres grávidas ou que pretendem engravidar). Ação mielossupressora: além disso, como há uma atividade imunossupressora, há mais propensão a infecções. Também não deve ser usada por mulheres grávidas, pois mesmo na forma tópica pode entrar no organismo e causar alterações.

Interações medicamentosas:

- ↑ do efeito do fármaco (leucovorina, folinato cálcico, metronidazol),
- ↑ toxicidade do: alopurinol, cimetidina, folinato cálcico, diuréticos tiazídicos, tamoxifeno)
- ↑ efeito de anticoagulantes (especialmente cumarínicos)

Obs: Levorin e folinato auxiliam no tratamento de resgate com metotrexato. Esses antitumorais, se entrarem em uma célula saudável, também podem induzir a formação de tumores (por conta de intercalar as bases nitrogenadas e produzir DNA defeituosos).

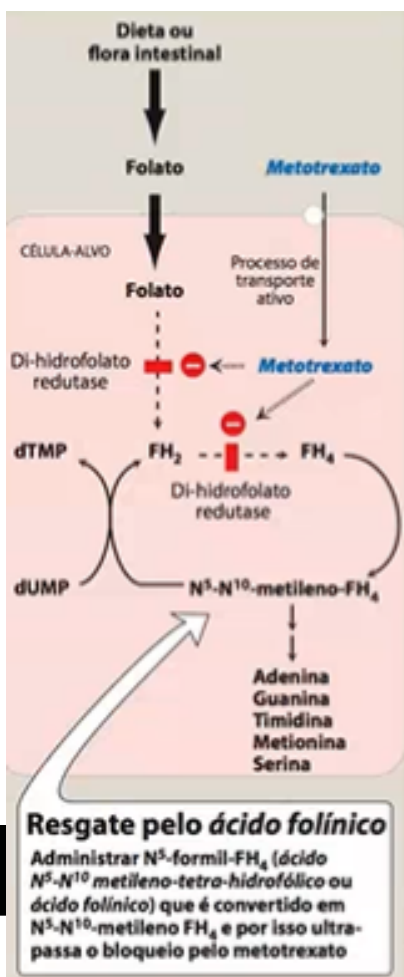
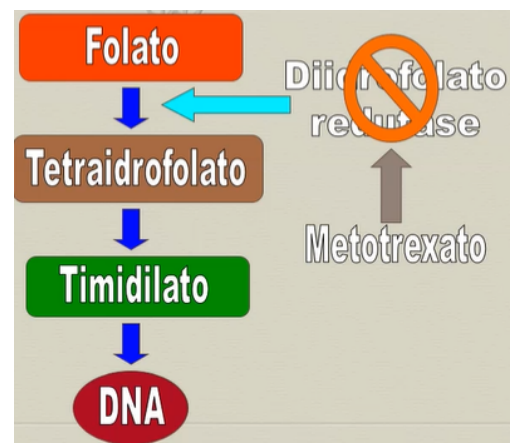
Farmacocinética: Absorção via oral errática. Via tópica, absorção sistêmica mínima (6%). Via intravenosa (mais utilizada). Atravessa BHE e placenta. Produzem metabólitos ativos, então ficam bastante circulantes. Eliminação (via respiratória - 90% - e por via renal)

Metotrexato

Mecanismo de ação: Antimetabólito (antagonista do Ácido Fólico). Reversão (com dose mil vezes maior do substrato ou pela administração de ácido fólico). Mecanismo imunossupressor e anti inflamatório (não esclarecido).

Ele irá justamente inibir a enzima diidrofolato redutase e não tem seletividade para célula tumoral. Até tem uma preferência por células tumorais que estejam se reproduzindo muito, mas não seletividade.

O Leucovorin é o ácido fólico reduzido, é usado como terapia de resgate após o uso do metotrexato. Com essa redução forma o folínico e depois é usado para a produção das bases de DNA. Como o metotrexato inibe a enzima diidrofolato redutase, acaba impedindo a conversão do ácido fólico em ácido folínico e a produção das bases nitrogenadas.



Quando o ácido folínico já entra no N-N-metileno FH4, faz uma ...

Indicações: Imunossupressor e Antineoplásico (câncer de mama, cabeça, pescoço, pele e ovário, linfoma não-Hodgkin, leucemias, carcinoma de esôfago e estômago, carcinoma de pulmão. Doenças autoimunes (psoríase, artrite reumatóide, lúpus) em doses baixas.

Contraindicações: Hipersensibilidade ao metotrexato, gravidez ou durante amamentação, insuficiência renal ou hepática crônica e psoríase ou artrite reumatóide junto com doença crônica de fígado (pois pode diminuir o metabolismo do fígado e ser bastante agressivo contra esse órgão), com evidências laboratoriais de síndrome de imunodeficiência, hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombopenia, anemia, alcoolismo.

Interações medicamentosas: pode ter sua absorção reduzida por alimentos (em geral, preferível utilizar com estômago vazio), ↓ Ação de fenitoína, ↑ Toxicidade: Vincristina, etretinato, salicilatos, sulfonamidas, probenecida, ciclosporina, procarbazona antiinflamatórios não-esteroidais e altas doses de penicilina e Ácido fólico (↓ resposta do metotrexato).

Fármacos Antimetabolitos

Fármaco	Via	Efeitos adversos	Interações farmacológicas importantes	Variáveis de monitoramento	Observações
Metotrexato	IV, VO, IM, IT	N/V/D; estomatite; urticária; alopecia; mielossupressão; lesão renal; IT: Toxicidades neurológica	Omeprazol, ácido fólico, varfarina, AINEs, penicilinas, cefalosporinas	HC; funções renal e hepática; níveis de metotrexato (após infusão de doses altas)	Alguns efeitos adversos podem ser evitados ou revertidos com administração de ácido fólico. Ajustar a dosagem na insuficiência renal
6-mercaptopurina	VO	N/V/D; mielossupressão, anorexia, hepatotoxicidade (icterícia)	Varfarina, alopurinol, SMZ + TMP	HC; funções renal e hepática	Diminuir a dosagem de 6-MP em 50 a 75% quando usado com alopurinol para evitar toxicidade
Fludarabina	IV	N/V/D; mielossupressão; urticária; imunossupressão, febre, edema, toxicidade neurológica	Citarabina, ciclofosfamida, cisplatina, mitoxantrona, pentostatina	HC; funções renal e hepática; síndrome de lise do tumor	A imunossupressão aumenta o risco de infecções oportunistas. Ajustar dosagem na insuficiência renal
Cladribina	IV, SC	Neutropenia; imunossupressão; febre, N/V, teratogênico, neuropatia periférica		HC; função renal; síndrome de lise do tumor	A imunossupressão aumenta o risco de infecções oportunistas

5-fluorouracilo	IV	Diarreia, alopecia, mucosite grave, mielossupressão (bolus), síndrome mãos-pés” (infusão contínua), vasoespasm coronário	Metotrexato (análogo antifolato)	HC; funções renal e hepática; diarreia	“Síndrome mãos-e-pés”/eritrodisestesia palmar-plantar (EPP) é uma descamação eritematosa das palmas e solas
Capecitabina	VO	Diarréia, mucosite, mielossupressão, “síndrome mãos-pés”, dor torácica	Varfarina, fenitoína	HC; funções renal e hepática; diarreia	Deve ser tomado dentro de 30 min da refeição; manter a pele bem hidratada
Citarabina	IV; IT	N/V/D, mielossupressão, hepatotoxicidade; toxicidade neurológica, conjuntivite (dose alta)	Digoxina, agentes alquilantes, metotrexato	HC; funções renal e hepática; toxicidade SNC	Administração de gotas oculares de esteroides previne a conjuntivite devido a doses altas
Azacidina	IV; SC	Mielossupressão (neutropenia, trombocitopenia), N/V, constipação, hipopotassemia, toxicidade renal		HC; funções renal e hepática	A estabilização do fármaco preparado (IV) é de apenas 60 min
Gencitabina	IV	Mielossupressão (trombocitopenia); N/V, alopecia, urticária, síndrome tipo gripe	Potente radiosensibilizador	HC; função hepática; urticária	

29 de abril de 2021

Antimitóticos Vesicantes, administração de TI pode resultar em morte

Costumam interferir no processo de mitose, atuando na formação dos fusos mitóticos, bloqueando estes fusos.

Fármaco	Via	Efeitos adversos	Interações Farmacológicas Importantes	Variáveis de monitoramento	Observações
Vincristine	IV	Neurotoxicidade e constipação	Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina,	HC, função hepática e neuropatia	Vesicantes, administração de TI

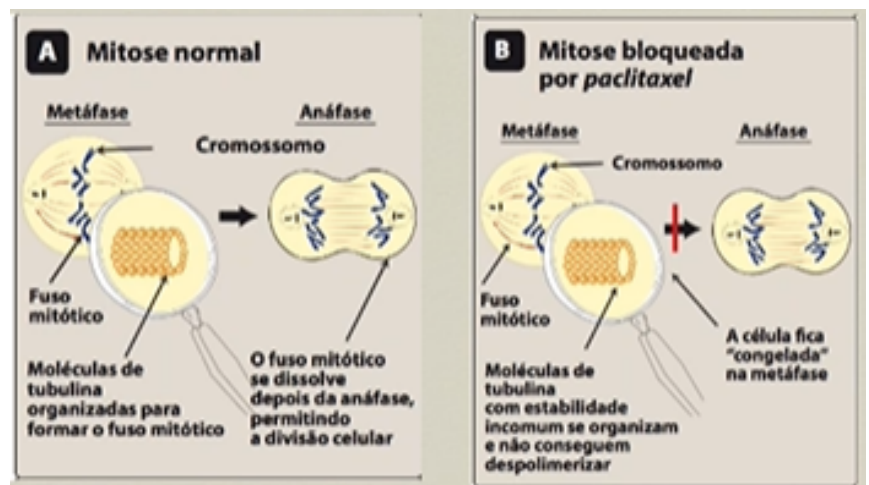
			antifúngico azóis	periférica	pode resultar em morte
Vimblastina	IV	Mielossupressão e neurotoxicidade		HC e função hepática	
Vinorelbina	IV	Granulocitopenia			
Pacitaxel	IV	Neutropenia, neurotoxicidade, alopecia, N/V	Repogânida, genfibrozila e rapamicina (CYP2C8)	HC, função hepática e neuropatia periférica	Reações de hipersensibilidade (dispnéia, urticária e hipotensão), requer pré-medicação
Docetaxel	IV	Neutropenia, neurotoxicidade, retenção de líquidos, alopecia, N/V/D	Cetoconazol, ritonavir (CYP3A4)		

Tem uma característica

alcalóides da vinca (há 3 moléculas: vimblastina, ...,)

Os toxóides são derivados de uma planta chamada taxon. O taxel se liga nos filamentos de tubulina e impedem a formação dos fusos mitóticos

Paclitaxel



Indicações: carcinoma primário e metastático de ovário, em combinação com cisplatina, adjuvante de carcinoma de mama metastático, tratamento de carcinoma de pulmão e segunda escolha no sarcoma de Kaposi

É muito empregado para tumor de mama, mas pode aumentar a mielossupressão, a náusea

Contraindicações:

Interações medicamentosas: aumentam o efeito do paclitaxel (cisplatina e doxorrubicina - reduz depuração), inibidores do sistema enzimático citocromo P450 diminuem seu metabolismo e cisplatina+paclitaxel (mielossupressão mais profunda, inverter a ordem de administração)

Alcalóides da Vinca

Os mais famosos é o vinco praxel e a vimblastina.

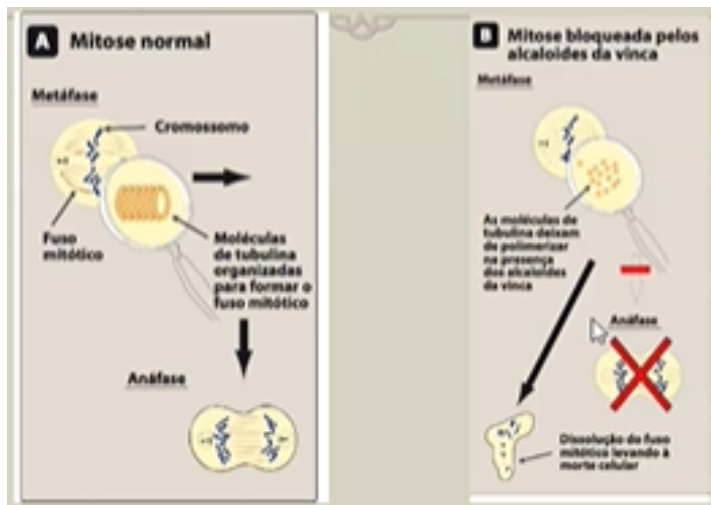
Vimblastina

Mecanismo de ação: interrompe as células em metáfase, o efeito citotóxico é facilitado pela ligação do fármaco à tubulina, ocorre dissolução dos microtúbulos, parada da divisão celular em metáfase, leva à morte celular e tanto células normais quanto malignas sofrem alterações.

Indicações:

Contraindicações: granulocitopenia, infecções bacterianas, administração intratecal e hipersensibilidade

A vimblastina, vinca em geral, não podem ser aplicados via intratecal, pois causa uma toxicidade muito grande podendo ocasionar paralisia.



Antibióticos antitumorais

Fármaco	Via	Efeitos adversos	Interações farmacológicas importantes	Variáveis de monitoramento	Observações
Doxorrubicina	IV	Mielossupressão, N/V/D, mucosite, cardiotoxicidade, alopecia, coloração vermelha da urina e fortes vesicantes	Fenitoína, trastuzumabe (cardiotoxicidade) e digoxina	HC, testes de função renal e hepática, função cardíaca (ECHO ou MUGA), ajustar dosagem na insuficiência hepática	Doses acumulativas >450mg/m ² , aumenta o risco de cardiotoxicidade e vesicante
Daunorrubicina	IV				Doses acumulativas >550 mg/m ² , aumenta o risco de cardiotoxicidade e vesicante
Doxorrubicina lipossomal	IV				

Epirrubicina	IV		Cimetidina		Doses acumulativas >900 mg/m ² , aumenta o risco de cardiotoxicidade e vesicante menos N/V
Idarrubicina	IV			Como com outras antraciclinas, mais síndrome de lise de tumor	Doses acumulativas >150 mg/m ² , aumenta o risco de cardiotoxicidade e vesicante
Bleomicina	IV/SC /IM	Fibrose pulmonar, alopecia, reações cutâneas, hiperpigmentação das mãos, febre, calafrios e anafilaxia	Fenotiazínicos, cisplatina (renal) e radiação (pulmonar)	Testes de função pulmonar (TFP), ajustar a dosagem em disfunções renais e anafilaxia	“Pulmão bleomicina” a fibrose pulmonar pode ser fatal e surpreender se houver sinal de disfunção pulmonar

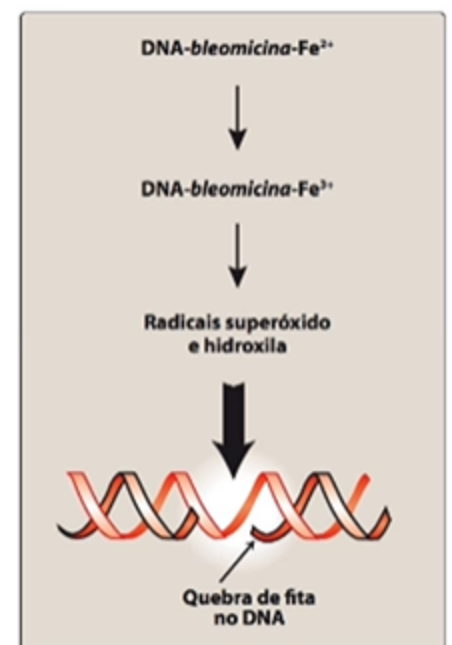
A doxorubicina (bastante tóxica, por isso há a doxorubicina lipossomal) e daunorrubicina são antraciclinas. A partir delas foi desenvolvida a doxorubicina. A bleomicina também é um antibiótico, mas não é da classe das antraciclinas, mas sim dos glicopeptídeos.

A célula tumoral tem uma tendência a desenvolver resistência, de forma semelhante à bactéria. A proteína GPP, por exemplo, faz um efluxo do fármaco. Por isso também que se investe tanto nos anticorpos monoclonais antineoplásicos, pois não são imunossupressores. Um dos exemplos é o herceptin(trastuzumabe). É um anticorpo monoclonal específico para tumores de mama, os quais apresentam o antígeno HER-2. Para HER-2 +, pode-se usar o Herceptin.

Utiliza-se uma substância para proteger contra a toxicidade cardíaca. No caso da doxorubicina e daunorrubicina, usa-se o **dexrazoxano (que é um protetor cardíaco).**

Entre os antineoplásicos, a Bleomicina, que tem a capacidade de se complexar com o ferro. Ao quelar o ferro, formando um radical livre (uma espécie química que tem um elétron desemparelhado) e pode promover a quebra da fita de DNA

Quebra/Fragmenta a fibra de TPA



Bleomicina

Indicações:

- ❖ Carcinoma testicular, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, melanomas, sarcomas.

Contra-indicações:

- ❖ Hipersensibilidade, reação idiossincrásica, doença pulmonar grave.

Um detalhe importante é que a bleomicina causa uma toxicidade nos pulmões que pode ser fatal, denominada de pulmão de bleomicina. Portanto este fármaco precisa ter um monitoramento da função pulmonar.

Doxorrubicina

Mecanismo de ação:

- ❖ Antibiótico citotóxico antraciclínico,
- ❖ Intercala-se na dupla hélice do DNA,
- ❖ Forma cplexo ternário com topoisomerase II e DNA.
- ❖ A estabilização do cplexo de clivagem inibe nova ligação do DNA e causa quebras na dupla hélice.
- ❖ Também inibe diretamente a topoisomerase II,
- ❖ Morte celular por apoptose.

São antraciclinas que também vão atuar... formam esses íons na forma de radical livre que atacam as fitas de DNA. Além disso, acredita-se que ela também possa se complexar com a topoisomerase 2.

Doxorrubicina

Indicações:

☞ *Doxorrubicina convencional:*

- ❖ Leucemias linfoblástica aguda e mieloblástica aguda,
- ❖ Neuroblastoma, mieloma múltiplo,
- ❖ Osteossarcomas, carcinomas de bexiga,
- ❖ Câncer de mama, ovário, tireóide, estômago e pulmão de pequenas células,
- ❖ Linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin, sarcoma de Kaposi.

Usa-se para uma série grande de tumores (tbm ovário, tireóide) e é bastante potente

--- aquela proteína GPP, que efluxa

Doxorrubicina

Contra-indicações:

☞ *Doxorrubicina convencional:*

- ❖ Hipersensibilidade,
- ❖ Insuficiência cardíaca congestiva grave,
- ❖ Cardiomiopatia,
- ❖ Mielossupressão pré-existente.

☞ *Doxorrubicina lipossomal:*

- ❖ Hipersensibilidade.

Cardiotoxicidade: fazer a proteção com dexrazoxano

Doxorrubicina

Interações medicamentosas:

Doxorrubicina convencional e lipossomal

- ❖ Reduz os níveis de digoxina e fenitoína.
- ❖ Interage com Fenobarbital.
- ❖ Uso concomitante c/ ciclosporina: convulsões ou coma e c/ cisplatina: leucemia.
- ❖ Radioterapia: ↑ sua cardiotoxicidade.
- ❖ Verapamil: ↑ toxicidade da doxorrubicina.

Quando associado com a radioterapia, a cardiotoxicidade aumenta, pois a interação... gera mais radical livre

Apresenta muitos distúrbios de pele: pode causar tromboflebite

Doxorrubicina

Farmacocinética:

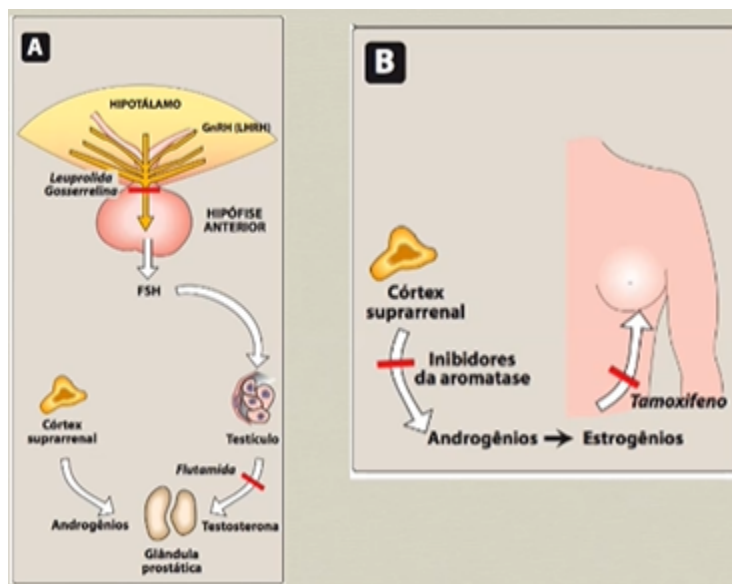
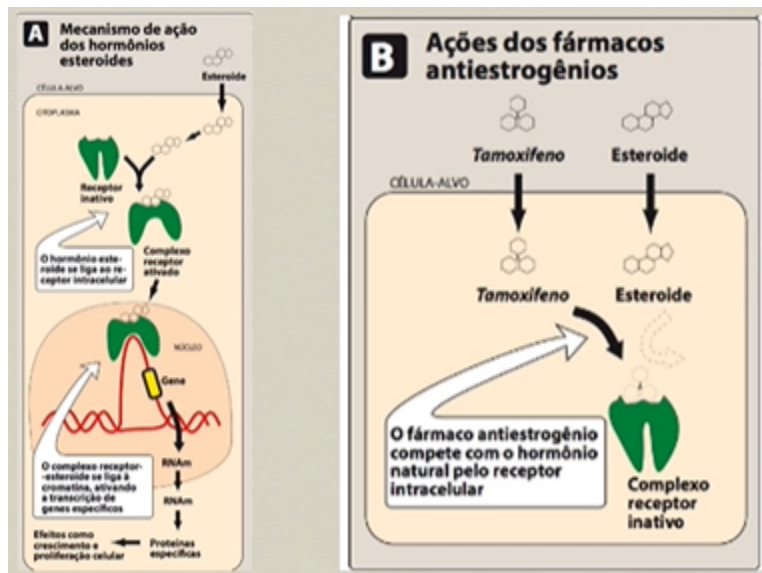
Doxorrubicina convencional:

- ❖ Via intravenosa, ligação protéica: 70%
- ❖ Distribuída: fígado, baço, rim, pulmão, coração e no leite humano. Não atravessa a BHE.
- ❖ Metabólito ativo: doxorrubicinol
- ❖ Excretada: bile, 50% íntegro e 23% como doxorrubicinol; (-) 10% eliminado pela urina.

Fármaco	Via	Efeitos adversos	Interações farmacológicas importantes	Variáveis de monitoramento	Observações
Prednisona	VO	Hiperglicemia, infecções, úlceras, pancreatite, alterações de humor, formação de catarata e osteoporose		Glicemia e HC	Administrar com alimento
Tamoxifeno	VO	Fogachos, N, V, sangramento vaginal, hipercalcemia e tromboembolismo	Varfarina e rifampicina	Sangramento vaginal e novos nódulos nas mamas	Pode causar câncer endometrial
Anastrozol e letrozol	VO	Fogachos, N, dor articular, eventos cardíacos isquêmicos e osteoporose	Produtos contendo estrogênio	Teste de função hepática, monitorar densidade mineral óssea e colesterol	Contraindicado em mulheres na pré-menopausa e gestantes
Leuprolida, goserrelina e triptorrelina	Depósito, SC e IM	Surtos tumorais, fogachos, astenia e ginecomastia		Monitorar mineral óssea, testosterona sérica e PSA	
Flutamida, nilutamida e bicalutamida	VO	Fogachos, N, ginecomastia, dor e constipação	Varfarina	Teste de função hepática e PSA	Associado com agonistas LHRH ou castração cirúrgica

Fármacos hormônios ou que atuam sobre receptores hormonais

O tamoxifeno é um fármaco anti estrogênico (bloqueia os receptores de estrógeno). Com isso, impede o desenvolvimento de tumores, como o de mama. ... pode acabar diminuindo a proliferação celular.



Há também fármacos que podem ser utilizados em tumores de próstata, como a .. e ..., que no hipotálamo vão...

Flutamida ... compete com a testosterona na glândula prostática. Também pode ser utilizada para combater acne, pela ação anti androgênica, mas não é muito recomendado, pois é muito tóxico.

Inibidores da Aromatase

Também tem uma ação que irá diminuir a atividade do estrogênio.



Os tumores consomem muito asparagina (um amn essencial). A asparaginase é uma enzima que degrada a asparagina, levando a morte celular do tumor. É usada em leucemia linfoblástica aguda.

06 de maio de 2021

Monitorização da toxicidade da QT

Toxicidade hematológica, gastrointestinal e cardíaca, hepática e neurológica, nefrotoxicidade e neurotoxicidade. É preciso evitar a terapia ou usar fármacos que vão reduzir essa toxicidade. Os mielossuppressores acabam impedindo o desenvolvimento das células da medula.

Toxicidade hematológica

Antineoplásicos: Plaquetas (transusão), leucócitos (fatores de crescimento) e hemáceas (eritropenia)

Toxicidade gastrointestinal

- Mucosite: bicarbonato de sódio
- M
- N
- D

Faltou slide

Proteção contra terapia antineoplásica: transfusão de plaquetas, uso de EPO

Profilaxia da Emese aguda

QT com potencial emetógeno de moderado a elevado: antagonista de 5-HT3 + corticóide, 70-90%, vias oral e intravenosa. Dose do ondansetrona: 8-32 mg em dose única ou em duas tomadas. Dose de dexametasona: 20 mg. **QT pouco ematógena:** Corticóide + antidopaminérgico/ **QT muito pouco ematógena:** Não requer profilaxia. Os antagonistas de 5-HT3 são de pouco valor. Dexametasona + antidopaminérgico

Tratamento de resgate quando a profilaxia falha

Prática clínica: quanto a quimioterapia é muito emetógena, utilizam-se diversos esquemas de antieméticos: anti-histamínico (cinarizina, dramim), antagonistas 5HT3 (Vonau=Ondansetrona), dexametasona, trimetoprim, alguns países até cannabis. Pode-se usar até BDZ (no caso, o Lorazepam).

Em alguns países autorizam que se faça o uso da Cannabis ativa (maconha) para uso medicinal: além de reduzir a náusea, ajudar a promover a fome em pacientes com tumor, já que são inapetentes. Já há alguns fármacos derivados dos canabinóides, como o Dronabinol, também usado para reduzir náuseas e vômitos na QT.

Mucosite

Mucosite (localização), causa queimação local e úlceras. Frequente em pacientes com QAD e tratamentos prolongados. Agentes que mais causam mucosite (doxorrubicina, 5-fluorouracil, metotrexato e vinblastina).

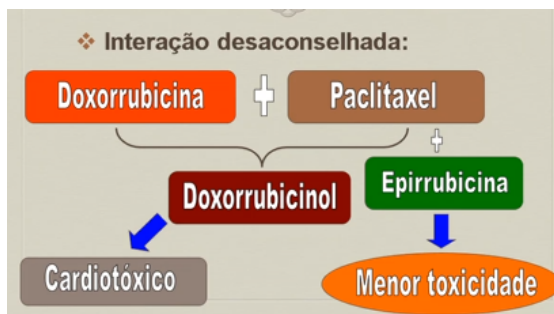
Enxágues bucais com nistatina e benzidamina e higiene rigorosa da cavidade oral. Evitar substâncias irritantes, alimentos secos, pegajosos, ácidos ou picantes e comidas quentes. Ingerir uma dieta adequada e muito líquido. Não é legal a pessoa ingerir o que mais gosta quando está com náusea, pois pode pegar repulsa do justamente do alimento preferido.

Diarreia

Classificação da diarreia devido à QT: diarreia aguda e diarreia tardia. Diarreia + neutropenia = internação. Não há muito o que fazer: usa-se um anti diarreico como atropina ou imosec (loperamida). Os antidiarreicos antibióticos e os à base de probiótico não funcionam porque o problema não é na microbiota intestinal nem de infecção bacteriana.

Cardiotoxicidade

Antineoplásicos mais implicados - principalmente os antibióticos antineoplásicos (principalmente antraciclina, doxorrubicina e daunorrubicina). Anomalias no EC e hipotensão. ICC e redução na fração de ejeção ventricular abaixo de 50%.



Interação desaconselhada: Doxorubicina + Paclitaxl → Doxorrubiol (cardiotóxico). Já associando Paclitaxe e Epirrubicina possui menor toxicidade.

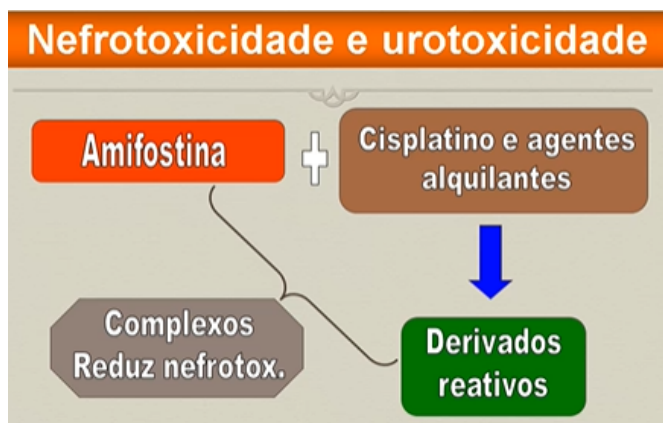
Interação benéfica: Antraciclinas + Dexrazoxano → Radicais livres. Para os casos de cardiotoxicidade pode-se utilizá-lo, pois consegue sequestrar os radicais livres produzidos pelos antibióticos antineoplásicos



Isso também ocorre com a fluoruracila, que causa cardiotoxicidade, pois o 5-Fluorouracil, quando metabolizado, vira Fluoroacetaldeído, que no coração causa isquemia, arritmia ventricular e insuficiência ventricular esquerda. Neste caso, o dexrazoxano não ajuda tanto. Precisa monitorar a função cardíaca.

Nefrotoxicidade e urotoxicidade

Fármacos mais implicados: Cisplatino e metotrexato (túbulos renais). Ciclofosfamida e ifosfamida (bexiga). Os derivados metalóides são de difícil filtração pelo rim. Então, muitas vezes, recebem o manitol (diurético osmótico que ajuda a aumentar a excreção da cisplatina) intravenoso para ajudar na excreção da cisplatina ou amifostina (ação protetora sobre os túbulos renais usada junto com a cisplatina e agentes alquilantes). Pacientes que recebem cisplatino na dose > 60 mg/m², recebem amifostina na dose entre 740 e 910 mg/m². Já no caso da Ciclofosfamida, utiliza-se a MESNA, que capta o metabólito tóxico da ciclofosfamida.



Alopécia

Fármacos mais implicados: Antraciclinas, bleomicina, ciclofosfamida, dactinomicina, docetaxel, vinblastina, etc. **Medidas de apoio:** aplicação de frio local e medidas estéticas (perucas, chapéus, etc.). Na quimioterapia, para não cair tanto o cabelo, usa-se a touca a frio, pois diminui-se a irrigação local com o quimioterápico, retardando assim a queda de cabelo.

Neurotoxicidade

Fármacos mais implicados: asparaginase, alcalóides da vinca, procarbazina, 5-fluorouracil, cisplatino, metotrexato. Esses são mais neurotóxicos. Não há muita proteção neste caso, tenta-se fazer o uso sintomático (sedativos, ansiolíticos, antipsicóticos, clorpromazina)

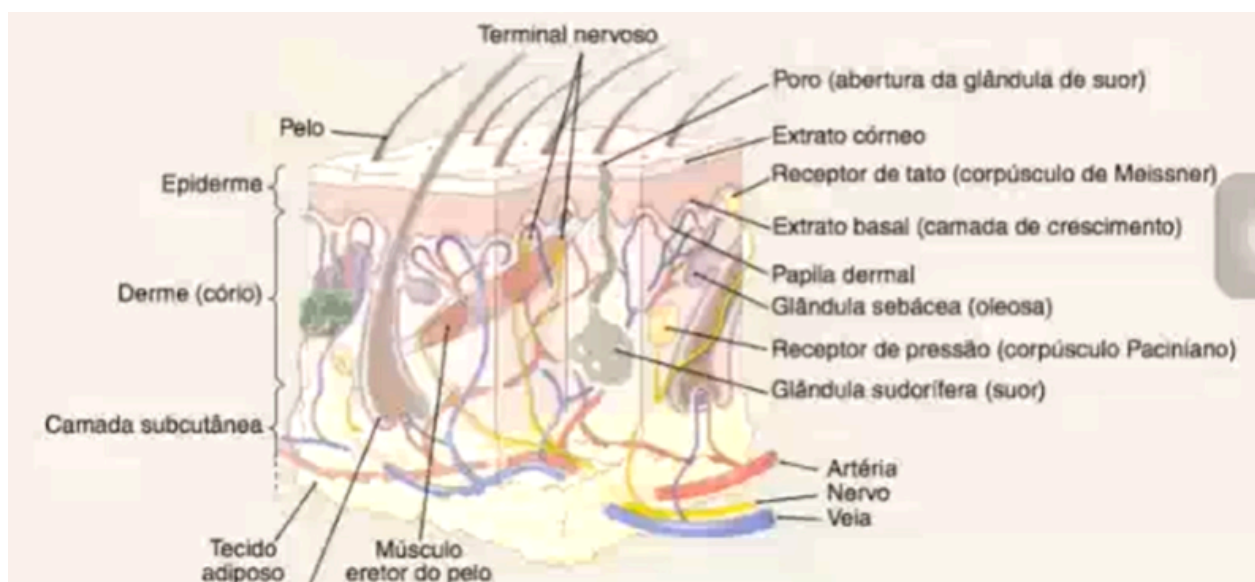
Hepatotoxicidade

Fármacos mais implicados: Asparaginase, carboplatino, citarabina, mercaptopurina, metotrexato, etc. Também não há fármacos protetores. Precisa de monitoramento da função hepática.

- Estudar: Protocolo Einstein sobre Câncer de mama

13 de maio de 2021

Distúrbios dermatológicos



As glândulas sebáceas produzem o sebo, que formam as acnes e comedões. Os comedões são folículos pilosos (poros) na pele, obstruídos, que podem ser abertos (por cravos escuros/pretos) ou fechados (por cravos esbranquiçados).

A acne é uma alteração na glândula pilossebácea da pele (estrutura da pele que contém um folículo piloso e uma glândula sebácea - oleosa), em que ocorre uma produção excessiva de óleo. O que aumenta a quantidade de óleo nessa estrutura são os hormônios androgênicos e isso pode favorecer o aparecimento de uma bactéria (a *propionibacterium acnes*). Essa bactéria alimenta-se da gordura deste óleo e acaba infeccionando o local, causando a formação de um pus, formando a espinha.



Figura 34.3

Acne vulgar. **A.** Glândula sebácea normal e folículo piloso. **B.** Formação de comedão. **C.** Formação de pústula.

Formulações contra a acne:

Algumas formulações diminuem a produção de sebo, outras têm ação esfoliante, outras antibacteriana:

Acne vulgar: ácido azelaico, adapaleno, isotretinoína, peróxido de benzoíla, tazaroteno, tretinoína.

Antibacterianos tópicos: bacitracina, clindamicina, dapsona, eritromicina (gel), gentamicina, mupirocina, neomicina (+bacitracina e polimixina B), retapamulina.

Droga	Efeitos adversos	Comentários
Antibacterianos tópicos		
Peróxido de benzoíla a 2,5%, 5% e 10%, em gel, loção ou sabão	Resseca a pele Pode clarear roupas e cabelos Reações alérgicas (raras)	Comedilíticos e antibacterianos com pouco ou nenhum desenvolvimento de resistência Deve ser usado em todos os pacientes, se tolerado Em geral, preferem-se produtos em gel
Gel de peróxido de benzoíla/eritromicina	—	Conservar em geladeira
Gel de peróxido de benzoíla/clindamicina	—	—
Clindamicina a 1%, em gel ou loção	Diarreia (raramente)	Evitar em pacientes com doença inflamatória intestinal
Eritromicina a 1,5 a 2% (vários veículos)	—	Bem tolerada, mas geralmente desenvolve resistência bacteriana

A eritromicina é disparadamente mais empregada.

Comedolíticos e esfoliantes tópicos		
Tretinoína (a 0,025%, 0,05% e 0,1%, em creme; 0,05% em líquido; 0,025% e 0,1%, em gel)	Irritação da pele Aumento de sensibilidade ao sol	A potência inicial deve ser 0,025% e, se ineficaz, deve ser aumentada; se ocorrer irritação, reduzir a potência e/ou frequência A acne parece piorar no início do tratamento; pode levar 3 a 4 semanas para haver melhora Requer o uso de roupas protetoras e fotoprotetores Evitar durante a gestação
Tazaroteno a 0,05% ou a 0,1%, em creme ou gel	Irritação da pele Aumento de sensibilidade ao sol	A acne parece piorar no início do tratamento; pode levar 3 a 4 semanas para haver melhora Requer o uso de fotoprotetores e roupas protetoras Evitar durante a gestação

Tazaroteno a 0,05% ou a 0,1%, em creme ou gel	Irritação da pele Aumento de sensibilidade ao sol	A acne parece piorar no início do tratamento; pode levar 3 a 4 semanas para haver melhora Requer o uso de fotoprotetores e roupas protetoras Evitar durante a gestação
Adapaleno a 0,1%, em gel	Alguma vermelhidão, queimação e aumento da sensibilidade ao sol	Tão eficaz quanto a tretinoína, mas causa menos irritação Requer o uso de fotoprotetores e roupas protetoras
Ácido azelaico a 20%, em creme	Pode clarear a pele	Minimamente irritante Pode ser usado sozinho ou em conjunto com tretinoína Deve ser utilizado com cautela por pessoas de pele escura, devido ao efeito clareador

Ácido glicólico a 5% a 10%, em creme, loção ou solução	Ardor Leve irritação	Produtos sem prescrição médica: creme, loção ou solução; terapia adjuvante
--	-------------------------	--

Antibióticos orais

Tetraciclina, 250 a 500 mg, 2 vezes/dia	Sensibiliza a pele à luz solar	Barato e seguro, mas deve ser ingerido com estômago vazio Requer o uso de fotoprotetores e roupas protetoras
Doxiciclina, 50 a 100 mg, 2 vezes/dia	Sensibiliza a pele à luz solar	Antibiótico de primeira linha em termos de eficácia e custo Requer o uso de fotoprotetores e roupas protetoras

Todos os esfoliantes, principalmente ác. glicólico e ác. retinóico (que fazem peeling - a tretinoína também), precisam ser utilizados junto com protetor solar, pois descamam e mancham a pele se aplicados isoladamente.

Os antibióticos orais podem ser utilizados: tetraciclina e a doxiciclina (que é também uma tetraciclina). Podem ser utilizados tanto para infecções de pele, como impetigo (bolhoso e não bolhoso - formas de infecções de pele), como também pode ser usado para acne.

Roacutan

Um dos fármacos de uso oral mais empregados é o roacutan (tratamento mínimo de 6 meses), mas a paciente precisa tomar cuidado para evitar a concepção, pois é um fármaco teratogênico. Além disso, aumenta as enzimas hepáticas, colesterol e fração lipídica. Então, mensalmente, o paciente precisa fazer exames de sangue para avaliar a função hepática. Possui um alto custo, é caro.

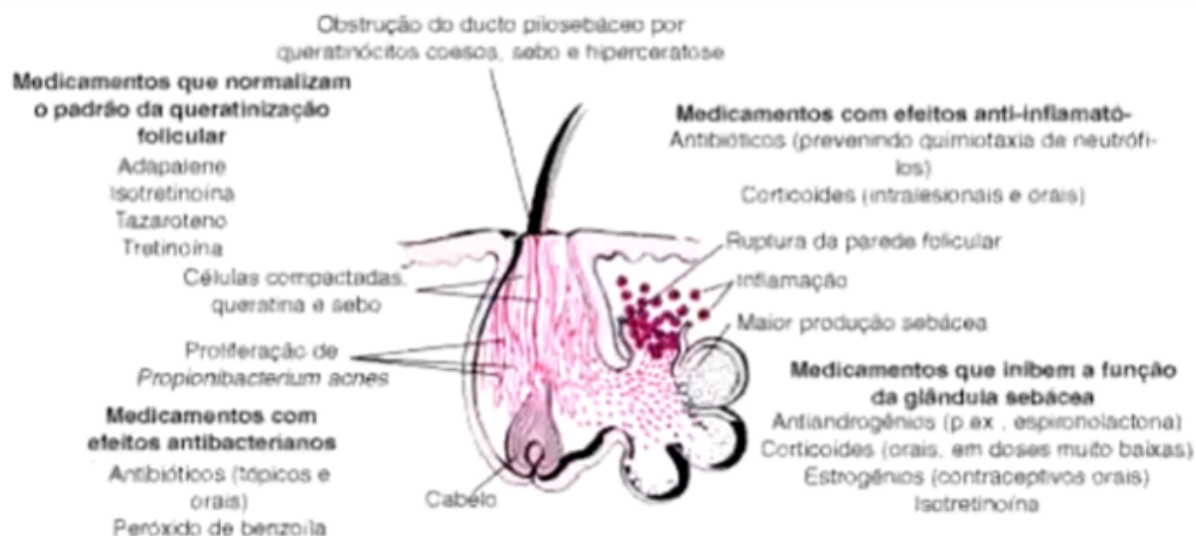
Isotretinoína

A isotretinoína é um derivado retinóide, cuja ação é diminuir a produção de sebo. Essa produção de sebo é que faz aparecer os comedões e a acne. Para que a produção de sebo ocorra, é preciso partir do retinol, que é convertido em ácido retinóico, o qual irá entrar na célula, liga-se ao receptor e dirige-se ao núcleo, modificando a transcrição. Essa modificação de transcrição é o que faz aparecer o aumento de sebo. A isotretinoína impede justamente essa ligação do ácido retinóico ao receptor. Impede a formação de sebo.

Efeitos Adversos

- Causa mucosas ressecadas (principalmente boca)
- Teratogênico
- Distúrbios hepáticos
- Hipervitaminose A
- Aumento dos triglicérides, colesterol total, diminuição do HDL
- Pode causar depressão, miopatias e diabetes.

Como vários medicamentos funcionam no tratamento da acne.



Uso off Label

Fármacos que possuem ação antiandrogênica (que bloqueiam os receptores androgênicos), como a espironolactona, um diurético poupador de potássio da classe dos mineralocorticóides. Como possui estrutura esteroide, ela também consegue bloquear receptores de androgênio. Outros com a mesma ação antiandrogênica: corticóides, contraceptivos orais e isotretinoína. Todos eles diminuem a produção de sebo, o que diminui a obstrução do folículo piloso e o crescimento bacteriano.

O uso de esfoliantes, uma vez que esfolia a pele, retira a queratina, desobstrui o ducto pilosebáceo e remodela a formação dessa queratina: adapaleno, isotretinoína tópica, tazaroteno.

Outros distúrbios dermatológicos

Existem outros distúrbios dermatológicos, tais como impetigo, sarna, psoríase (um processo autoimune que causa bastante coceira), vitiligo, dentre outros

Tratamentos farmacológicos

- **Ectoparasitas:** crotamitona, lindano, permetrina e a deltametrina, piretrinas. Sulfiram (conhecido como tetmosol). Geralmente para sarna piolho e chato (*Pthirus púbis*) pode-se empregar estes ectoparasitas. Obs: deltametrina é um antiparasitário.

- **Distúrbios da pigmentação:** hidroquinona, metoxisaleno (Não melhoram a pigmentação, diminuem-na, reduzindo a mancha). Não são casos necessariamente de vitiligo, podem ser outros.

- **Psoríase:** além de fármacos para o tratamento contra a autoimunidade (metotrexato, cloroquina, etc), pode-se empregar a acitretina, calcipotrieno, calcitriol, tazaroteno. Para casos mais graves aplica-se um anticorpo monoclonal, Humira (adalimumab).



Figura 34.5
Impetigo no rosto.



Figura 34.8
Com frequência, a palma da mão também é afetada por vitiligo.



Figura 34.6
Ácaro da sarna.



Figura 34.9
Psoríase. Placa eritematosa grande e escamosa.

- **Queratolíticos (rompem a queratina):** ácido salicílico, alcatrão. Podem ser utilizados tanto na psoríase quanto na acne, principalmente o ácido salicílico

(disponível na forma de loção e de sabão - tem uma certa ação antibacteriana também)

- **Fármacos tricogênicos (melhoram o crescimento do cabelo):** finasterida (antiandrogênico), minoxidil (na forma de loção, melhora a irrigação do couro cabeludo)
- Dermatites:
 - Atópica: bastante famosa, causa um processo inflamatório na pele, que pode ser alérgico, autoimune, por estresse. Pode-se fazer uso tanto de corticóides VO, como também uso de corticóide tópico.
 - De contato

Tipos de Corticóides Tópicos

LEVE	INTERMEDIÁRIO	FORTE	MUITO FORTE
Dipropionato de alclometasona 0,05% (c, pi)	Dipropionato de betametasona 0,05% (c)	Ancinonida 0,1% (c, l, p)	Dipropionato de betametasona 0,05% (p, g)
Pivalato de clcortolona 0,1% (c)	Desonida 0,05% (c, l, pi)	Dipropionato de betametasona aumentada 0,05% (c, l)	Propionato de clobetasol 0,05% (c, g, pi)
Acetonida fluocinolona 0,01% solução (s)	Desoximetasona 0,05% (c)	Desoximetasona 0,05% (p)	Diacetato de diflorasona 0,05% (pi)
Acetato ou base de hidrocortisona 0,25% a 2,5% (p,c)	Acetonida fluocinolona 0,025% (c, pi)	Diacetato de diflorasona 0,05% (p, c)	Fluocinonida 0,1% (c)
Acetonida de triancinolona 0,025% (c, l, pi)	Flurandrenolida 0,025 a 0,5% (c, pi)	Flucinonida 0,05% (c, g, p, s)	Flurandrenolida 0,05% (l)
	Propionato de fluticasona 0,005 a 0,05% (p, c)	Halcinonida 0,1% (c, o)	Halobetasol 0,05% (c, pi)
	Butirato de hidrocortisona 0,1% (c, p, s)	Acetonida de triancinolona 0,5% (c, pi)	
	Valerato de hidrocortisona 0,2% (c, pi)		
	Furoato de mometasona 0,1% (c, p, l)		
	Acetonida de triancinolona 0,1 a 0,2% (c, pi)		

c = comprimido, g = gel, l = loção

LEVE	INTERMEDIÁRIO	FORTE	MUITO FORTE
Dipropionato de alclometasona 0,05% (c, p)	Dipropionato de betametasona 0,05% (c)	Ancinonida 0,1% (c, l, p)	Dipropionato de betametasona 0,05% (p, g)
Pivalato de clcortolona 0,1% (c)	Desonida 0,05% (c, l, p)	Dipropionato de betametasona aumentada 0,05% (c, l)	Propionato de clobetasol 0,05% (c, g, p)
Acetonida fluocinolona 0,01% solução (s)	Desoximetasona 0,05% (c)	Desoximetasona 0,05% (p)	Diacetato de diflorasona 0,05% (p)
Acetato ou base de hidrocortisona 0,25% a 2,5% (p,c)	Acetonida fluocinolona 0,025% (c, pi)	Diacetato de diflorasona 0,05% (p, c)	Fluocinonida 0,1% (c)
Acetonida de triancinolona 0,025% (c, l, p)	Flurandrenolida 0,025 a 0,5% (c, p)	Flucinonida 0,05% (c, g, p, s)	Flurandrenolida 0,05% (l)
	Propionato de fluticasona 0,005 a 0,05% (p, c)	Halcinonida 0,1% (c, o)	Halobetasol 0,05% (c, p)
	Butirato de hidrocortisona 0,1% (c, p, s)	Acetonida de triancinolona 0,5% (c, p)	

- Fluocinolona e Triancinolona: para dermatite leve
- Dipropionato de metazona: de ação intermediária
- Triancinolona numa concentração maior: ação bem forte. Clobetasol também.

Esses corticóides tópicos também são empregados em processos de cicatrização e, muitas vezes, combinados com antibacterianos. A pomada Diprogenta (dipropionato de betametasona + gentamicina), por exemplo, é utilizada para realizar um processo cicatricial. A vantagem de usar o

corticóide, é que embora ele faça uma cicatrização mais lenta, é mais bem feita (reduz o processo inflamatório, promove uma cicatrização mais organizada e evita o surgimento de quelóides e então não fica marcas nem cicatrizes). Quando o quelóide (crescimento muito rápido e desorganizado) é muito grande, muitas vezes até se faz injeção dentro dele com corticóide (promove uma diminuição na replicação celular).

Lista de Exercícios

1- O câncer de pulmão de células não pequenas é uma doença fortemente associada ao tabagismo, fato que implica grande potencial de prevenção. Nesse contexto, várias abordagens populacionais têm sido realizadas no intuito de reduzir sua incidência. Geralmente o esquema terapêutico é demonstrado abaixo:

Radioterapia e Quimioterapia Concomitantes

A radio-quimioterapia é utilizada nos casos de doentes em estágio III considerados inicialmente inoperáveis ou não candidatos à radioterapia exclusiva, e que se encontrem com a capacidade funcional classificável como $PS \geq 50\%-69\%$ (Karnofsky) ou $PS \leq 2$ (Zubrod).

Os aspectos técnicos do planejamento da radioterapia não são alterados pelo uso concomitante da quimioterapia.

Esquema de Quimioterapia:

Cisplatina - 50mg/m²/dia - EV - nos dias D1, D8, D29 e D36, associada a Etoposido - 50 mg/m²/dia - EV - nos dias D1 a D5 e D29 a D33.

Considerando estas informações responda:

- a) Quais os mecanismos de ação dos fármacos utilizados?
 - Cisplatina: intercalante de bases de DNA
 - Etoposido: inibidor de topoisomerase, impede o processo de replicação do DNA
- b) Quais os cuidados devem ser aplicados quando se utiliza a carboplatina?

É um fármaco muito emético.

- c) Como reduzir a emese para este tipo de fármaco?

Deve ser empregado junto com a ondansetrona

2- Nas últimas décadas têm ocorrido em todo o mundo, significativo aumento da incidência do câncer de mama e conseqüentemente da mortalidade associada à neoplasia. Ao que tudo indica, o câncer de

mama é o resultado da interação de fatores genéticos com estilo de vida, hábitos reprodutivos e meio ambiente

O trecho abaixo demonstra um esquema quimioterápico para o câncer de mama.

TERAPIA SISTÊMICA ADJUVANTE: QUIMIOTERAPIA E HORMONIOTERAPIA Quimioterapia neoadjuvante

O objetivo da quimioterapia neoadjuvante é reduzir o volume tumoral tornando tumores irresistíveis em ressecáveis, e/ou possibilitando a cirurgia conservadora nos tumores inicialmente candidatos à mastectomia radical. O esquema quimioterápico utilizado deve ser baseado em regimes contendo antraciclinas (Doxorrubicina ou Epirubicina) associadas a Taxanes (AT) ou ciclofosfamida e Fluorouracil (FAC, FEC, AC) administrando-se de 3 a 4 ciclos de acordo com a resposta. A resposta à quimioterapia neoadjuvante é um fator preditivo de sobrevida livre de doença e sobrevida global. Hormonioterapia adjuvante com Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos deve ser empregada em todas as pacientes com receptor hormonal positivo, sendo o benefício observado nas pacientes na pré ou pós-menopausa, com ou sem utilização de quimioterapia. Considerando o texto acima responda:

- a) Qual a finalidade de se utilizar o tamoxifeno na terapêutica antitumoral de mama?

O tamoxifeno é um fármaco que atua sobre receptores hormonais (ação antiestrogênica). Ao bloquear esse tipo de receptor, impede-se o crescimento desse tumor

- b) Qual o mecanismo de ação do tamoxifeno?

Bloqueia os receptores de estrogênio

3- Usualmente se utiliza a farmacologia citoprotetora em casos de tumores. Considerando esta terapêutica responda qual a função de cada um dos compostos abaixo:

- a) MESNA - sequestra o metabólito tóxico da ciclofosfamida, impedindo agressão à bexiga
- b) amifostina - consegue proteger contra a xerostomia
- c) dexrazoxano - Ação cardioprotetora
- d) ácido folínico - quando utiliza o metotrexato. É mais uma terapia de resgate

4- Quais cuidados devem ser tomados com o emprego da isotretinoína (roacutan) de uso oral?

Bloqueia a produção do sebo e a descamação da pele. Fazer exame de função hepática, colesterol total, funções de dislipidemia, causa ressecamento da pele, realizar teste de gravidez, pois é teratogênico, pode causar depressão, miopatia, etc.

5- Paciente de 18 anos procura o consultório médico pois apresenta acne grave, com muitos comedões, acnes císticas e inflamadas, principalmente na face. O médico então adota a seguinte conduta:

- Isotretinoína uso oral , 20 mg, duas cápsulas 2 vezes ao dia.
- Eritromicina estolato com peróxido de benzoíla, gel. Passar a noite.
- Protetor solar na face, mãos e braços 3 vezes ao dia

Quais cuidados devem ser tomados com este paciente, considerando sua prescrição?

Precauções à isotretinoína listados na questão 4. Eritromicina + peróxido de benzoíla: evitar exposição ao sol, além do uso de protetor solar

6- Paciente de 25 anos comparece ao ambulatório de dermatologia com placas eritematosas delimitadas recobertas por escamas prateadas, com prurido moderado na região dos cotovelos e no couro cabeludo.

Qual o tratamento para este paciente?

Psoríase: uso de retinóides, psoraleno, ácido salicílico, ciclosporina.

7- Paciente pediátrico comparece ao ambulatório com prurido intenso no couro cabeludo. São observados ovos e piolhos.

Qual o tratamento para este paciente?

- Para ectoparasitas: deltametrina, permetrina, monossulfiram
- Tetimozol - muito empregado para o tratamento de ectoparasitas (shampoo, sabonete etc.)

8- Paciente masculino, com 35 anos, comparece ao consultório reclamando que seu cabelo está caindo muito. Apresenta saúde normal, dieta adequada e não faz uso de nenhum medicamento.

Quais as opções de tratamento para este paciente?

Alopécia androgênica- aumento dos níveis de dihidrotestosterona - finasterida: reduz estes níveis

Minoxidil - vasodilatador para maior irrigação do couro cabeludo

9- Paciente feminino apresenta acne inflamatória moderada. Qual o tratamento pode ser prescrito a este paciente? Os exames apresentam-se normais, assim como seus níveis hormonais.

Se os níveis hormonais estão bem, não precisa fazer o tratamento com um antiandrogênico (como a finasterida). Pode-se empregar o ácido azelaico, ..., ...

10- Paciente Feminino comparece ao ginecologista o qual observa que ela apresenta acne. Também foram observados nos exames de sangue, um aumento dos níveis de testosterona. A paciente já faz uso de anticoncepcional oral. Qual fármaco pode ser prescrito e quais cuidados devem ser tomados?

Pode ser prescrito a isotretinoína (roacutan). Outra alternativa: a espironolactona (diurético poupador de potássio derivado dos corticóides), tem também uma ação antiandrogênica (uso off label). Assim, consegue-se reduzir a produção de sebo.

Espironolactona: como é um diurético é preciso averiguar a queda de pressão por poliúria. Para isso, monitorar a hipotensão. Além disso, como é poupador de potássio, pode causar hiperpotasemia.