

# Uso de Citoprotetores

## *Use of Cytoprotectans*

Daniela Dornelles Rosa\*

### Resumo

As toxicidades relacionadas com o tratamento do câncer podem afetar a qualidade de vida do paciente, podendo limitar a dose e duração do tratamento, pode colocar em risco a vida do paciente e pode contribuir para aumentar os custos. Estas consequências adversas têm levado ao desenvolvimento de agentes específicos que possam amenizar certas toxicidades da quimioterapia e da radioterapia.

Citoprotetores são agentes que detêm a habilidade de proteger tecidos saudáveis dos efeitos tóxicos da quimioterapia e/ou radioterapia. Três drogas, que detêm atividade citoprotetora, foram aprovadas pelo Food and Drug Administration (FDA): dexrazoxone, mesna e amifostine. Dexrazoxone e mesna têm um espectro limitado de proteção (cardíaco e urotelial respectivamente), enquanto que o amifostine tem um espectro de proteção tecidual mais amplo. Os estudos de eficácia destes agentes são complexos (exceção feita ao mesna) porque eles atuam sistemicamente e não são célula alvo específica. Além disto as toxicidades a que estas drogas procuram evitar são difíceis de se avaliar em estudos clínicos devido a um enorme grau de subjetividade (neurotoxicidade) cronicidade (cardiomiopatia), ou relevância clínica não muito clara (aumento de creatinina sérica, hematúria microscópica ou diminuição da fração de ejeção cardíaca).

Interessante observar que o custo de um paciente internado com insuficiência cardíaca é de aproximadamente U\$ 5.900,00 ao mês, e que o custo com medicações de um paciente em nível ambulatorial gira em torno de U\$ 500,00 por mês. O custo médio mensal para o tratamento de efeitos neurotóxicos da quimioterapia pode atingir U\$ 688,00 e que para o tratamento da nefrotoxicidade relacionada com quimioterapia pode atingir U\$ 4.100,00.

Portanto, este assunto possui magnitude, transcendência e vulnerabilidade suficientes para uma discussão aprofundada.

### Palavras-chave

Citoprotetores em oncologia, drogas citoprotetoras, uso de citoprotetores.

### Abstract

The cancer treatment related toxicities can adversely affect short and long-term patient quality of life, can limit the dose and duration of treatment, can be life-threatening, and may contribute to costs of cancer care. These adverse consequences of cancer treatment have led to the development of specific agents designed to ameliorate certain chemotherapy and radiotherapy toxicities

Chemotherapy and radiotherapy protectants are defined as those agents with potential ability to protect nontumor tissues from the cytotoxic effects of chemotherapy and/or radiotherapy.

Three drugs that have potential chemotherapy and radiotherapy-protectant activity were approved by the Food and Drug Administration(FDA): dexrazoxone, mesna and amifostine.

Dexrazoxone and mesna have limited spectra of toxicity protection, (cardiac and urothelial, respectively) whereas amifostine has a broader potential tissue-protection spectrum. Studies of the efficacy of these agents are complex (with the exception of mesna) because they act systemically and are not targeted to one specific cell type. Moreover, the toxicities against which these agents may protect are more difficult to assess in clinical trials because of outcome subjectivity (neurotoxicity), latent onset (cardiomyopathy), or unclear clinical relevance (asymptomatic increases in serum creatinine, microscopic hematuria, or asymptomatic decreases in cardiac ejection fraction).

It's interesting to note that an inpatient with heart failure costs about U\$ 5,900.00 monthly and the overall mean monthly outpatient costs of medications for chronic heart failure is about U\$ 500.00. The mean monthly costs of chemotherapy-related neurotoxicity can reach U\$ 688.00 and that of chemotherapy-related nephrotoxicity can reach U\$ 4,100.00.

Therefore the proposed subject for discussion have enough magnitude, transcendence and vulnerability.

### Key words

Cytoprotectans in Oncology, Cytoprotectans Drugs, Guidelines of the Cytoprotectans

\* Oncologista do Hospital Mãe de Deus de Porto Alegre - RS  
Mestranda pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## INTRODUÇÃO

As toxicidades do tratamento oncológico podem afetar adversamente a qualidade de vida do paciente, limitar a dose e a duração do tratamento e contribuir para aumentar os custos relacionados aos cuidados do paciente com câncer. Tendo em vista a necessidade de minimizar tais conseqüências, houve o desenvolvimento de agentes específicos, os quais têm por objetivo aliviar ou eliminar determinadas toxicidades relacionadas à quimioterapia e à radioterapia (1).

Por definição, agentes protetores são aqueles com potencial habilidade de proteger tecidos não-tumorais contra os efeitos citotóxicos da quimioterapia e/ou da radioterapia. Não estão incluídos os agentes que melhoram efeitos adversos conhecidos (náuseas, vômitos, mielossupressão).

Idealmente, um agente protetor deveria prevenir desde as toxicidades mais simples (alopécia, vômitos) até as irreversíveis (neurotoxicidade, ototoxicidade) e aquelas potencialmente fatais (miocardiopatia, trombocitopenia grave), sem afetar a eficácia antitumoral do tratamento oncológico. Além disso, deveria ser facilmente administrado e relativamente não-tóxico. Infelizmente, a maioria dos agentes desenvolvidos possui um estreito espectro de proteção.

Três agentes foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA): dexrazoxane, mesna e amifostina. Dexrazoxane e mesna possuem limitado espectro de proteção contra toxicidade cardíaca e urotelial, respectivamente, enquanto amifostina possui amplo espectro de proteção tecidual. O estudo da eficácia destes agentes é complexo (excetuando-se o mesna), pois eles agem sistemicamente e não se ligam a um tipo celular específico. Além disso, as toxicidades evitadas por estes agentes não são de fácil avaliação em ensaios clínicos, devido ao caráter subjetivo (neurotoxicidade), ao início latente (miocardiopatia) ou a relevância clínica (aumento assintomático na creatinina sérica, hematúria microscópica ou diminuição assintomática na fração de ejeção cardíaca).

Para exemplificar a magnitude da morbidade das toxicidades evitadas por estes agentes, é interessante observar que o custo de um paciente hospitalizado durante 1 mês devido a insuficiência cardíaca é de em média U\$ 5900,00 e a manutenção do tratamento medicamentoso a longo prazo é de em média U\$ 500,00 por mês (2,3). A estimativa de gastos médios mensais para pacientes com toxicidade causada por quimioterapia é de U\$ 688,00 para neurotoxicidade e U\$ 4100,00 para nefrotoxicidade (4).

Portanto, no que concerne ao tópico exposto, magnitude, transcendência e vulnerabilidade estão contemplados.

## MESNA

### 1. INTRODUÇÃO

Os agentes alquilantes ifosfamida e ciclofosfamida (oxazafosforinas) possuem papel importante no tratamento de diversas neoplasias malignas, mas podem causar cistite hemorrágica, a principal toxicidade limitante de dose destes quimioterápicos (5). Ambas são pró-drogas que, no fígado, são ativadas pelo microsossomo P-450 e transformadas em metabólitos ativos e inativos. A acroleína é principal o metabólito implicado como agente causal da toxicidade urotelial.

A incidência de cistite hemorrágica varia entre os estudos devido à falta de critérios diagnósticos uniformes, com relatos de 18-40% com ifosfamida e 0,5-40% com ciclofosfamida (6,7). As taxas de mortalidade ficam entre 2-4% naqueles pacientes

que desenvolvem hemorragia grave. A incidência é menor com ciclofosfamida do que com ifosfamida.

### 2. FARMACOLOGIA DO MESNA

O mesna (sodium-2-mercaptoethanesulfonate) é um composto tiol que, logo após sua administração endovenosa, sofre oxidação rápida no plasma a dimesna. Apenas pequena proporção do composto ativo permanece no plasma. Mesna e dimesna são hidrofílicos, ficando no compartimento intravascular e sendo rapidamente depurados pelos rins. Os grupos sulfidril (tiol) livres do mesna combinam-se com a acroleína e outros metabólitos urotóxicos, formando compostos não-tóxicos estáveis.

As concentrações urinárias de mesna excedem em grande escala as plasmáticas, fazendo com que a detoxificação dos metabólitos urotóxicos ocorra principalmente no sistema urinário (8).

Após administração oral, a biodisponibilidade do mesna é 50-75% da observada com administração endovenosa e a concentração urinária cai para a metade. A meia-vida do mesna é de 0,4h e do dimesna, de 1,2h. A excreção urinária do mesna é quase completa 2-4h após injeção endovenosa e 8h após dose oral (9).

Doses de mesna até 70-100 mg/kg não produzem efeitos tóxicos na medula óssea, fígado, rins ou sistema nervoso central.

### 3. POPULAÇÃO ELEGÍVEL

Pacientes com câncer tratados com ifosfamida ou ciclofosfamida.

### 4. JUSTIFICATIVA

Ciclofosfamida e ifosfamida são amplamente utilizadas para o tratamento de neoplasias malignas sólidas e neoplasias hematológicas, portanto, a preocupação em intervir sistemicamente com o intuito de prevenir ou diminuir o risco de cistite hemorrágica, em tese, proporcionará redução substancial nos custos e melhora na qualidade de vida.

### 5. OBJETIVO

Estabelecimento de diretrizes para o uso de mesna.

### 6. MÉTODOS

Serão utilizados:

- Estudos clínicos
- Revisão da literatura através do MEDLINE
- Níveis de evidência
- Graus de recomendação
- Diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) de 1999 e 2002.
- Sites eletrônicos:
  - [www.asco.org](http://www.asco.org)
  - [www.ncbi.nih.gov](http://www.ncbi.nih.gov)
  - [www.cancerworld.org](http://www.cancerworld.org)
  - [www.cancer.net.ncbi.nih.gov/pdq](http://www.cancer.net.ncbi.nih.gov/pdq)
  - [www.guidelines.gov](http://www.guidelines.gov)
  - [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)
  - [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)

### 7. USO DE MESNA COM IFOSFAMIDA

O uso de mesna é recomendado para diminuir a incidência de toxicidade urotelial associada à ifosfamida.

**Nível de evidência: I. Grau de recomendação: A.**

**Fukuoka et al, 1991 (10)** - Ensaio clínico randomizado; 45 pacientes receberam mesna (20% da dose da ifosfamida) e 46 receberam placebo. Ambos receberam hidratação. No grupo que recebeu mesna, em comparação ao placebo, a incidência de hematúria foi menor (6.7% versus 32.6%;  $p=0.0008$ ) e não houve dor miccional (0 versus 19.6%;  $p=0.0003$ ) nem sensação de urina residual (0 versus 15.2%;  $p=0.0009$ ).

Os demais estudos são revisões de estudos não-randomizados (11), estudos de fase II (12-15) e estudos observacionais.

Quando a dose diária de ifosfamida for menor que 2.5 g/m<sup>2</sup>/dia em curtas infusões, sugere-se calcular a dose de mesna como 60% da dose diária total de ifosfamida, administrada em 3 doses endovenosas em bolus, 15 minutos antes e 4 e 8 horas após a administração de ifosfamida (dose aprovada pelo FDA). Quando a ifosfamida for administrada continuamente, administra-se 20% de sua dose total diária de mesna em bolus, seguida de infusão contínua de mesna igual a 40% da dose de ifosfamida, continuando por 12-24 horas após o término da infusão da ifosfamida. Também já se estudou a administração de mesna em infusão contínua, em doses de 60-160% da dose total diária de ifosfamida.

**Nível de evidência: III. Grau de recomendação: B.**

**Scheef et al, 1979 (11)** - Estudo não-randomizado, mostra que não há dados clínicos nem experimentais que suportem o uso de doses de mesna acima de 60% da dose total de ifosfamida. Doses acima de 120% podem associar-se a aumento de toxicidade gastrointestinal.

**Brock et al, 1981 (5), Sladek et al, 1982 (16)** - durante o uso de mesna em infusão contínua, não é necessário alcalinizar a urina com diuréticos ou hidratar o paciente via endovenosa (exceto casos de transplante de medula óssea); a alcalinização urinária pode prejudicar a profilaxia contra cistite hemorrágica relacionada ao uso de oxazafosforinas.

Não há evidências suficientes para estabelecer a dose ótima de mesna quando a dose diária de ifosfamida for maior que 2.5 g/m<sup>2</sup>/dia, pois neste caso a eficácia da proteção do mesna não está estabelecida. Baseando-se na maior meia-vida da ifosfamida nestas dosagens, parecem ser necessárias doses mais frequentes e prolongadas de mesna para a obtenção de proteção máxima contra a urotoxicidade.

**Nível de evidência: IV. Grau de recomendação: D.**

**Sakurai et al, 1986 (17)** - Estudo randomizado cruzado. Houve maior frequência de hematúria nos pacientes que não receberam mesna durante tratamento com 6g/m<sup>2</sup> de ifosfamida ( $p<0.025$ ).

A administração endovenosa da primeira dose de mesna (20% da dose total diária de ifosfamida) pode ser seguida pela administração de mesna via oral (40% da dose total de ifosfamida 2 e 8 horas após a dose endovenosa) quando a dose total de ifosfamida for menor que 2g/m<sup>2</sup>.

**Nível de evidência: II. Grau de recomendação: B.**

**Goren et al, 1998 (9)** - Estudo randomizado cruzado que comparou mesna administrado em 3 doses endovenosas com mesna endovenosa na primeira dose e via oral nas 2 outras. Não houve hematúria induzida pela ifosfamida com nenhum dos esquemas. A dose oral de mesna foi bem tolerada.

**Turrill et al, 1995 (18), Katz A et al, 1995 (19)** - Estudo de fase II e estudo randomizado, respectivamente, que avaliaram

o uso da formulação endovenosa de mesna administrada por via oral. Houve < 5% de hematúria.

**8. USO DE MESNA COM CICLOFOSFAMIDA**

São recomendados mesna e diurese salina (hidratação seguida de diurético) ou apenas diurese salina forçada, com o objetivo de diminuir a toxicidade urotelial em pacientes recebendo ciclofosfamida como condicionamento para transplante de medula óssea.

**Nível de evidência: II. Grau de recomendação: C.**

**Shepard et al, 1991 (7)** - Estudo randomizado, avaliou 100 pacientes que seriam submetidos a transplante alogênico (70 pacientes) ou autólogo (30 pacientes) de medula óssea e comparou mesna associado a hidratação com hidratação apenas. Não houve diferenças entre os grupos.

**Hows et al, 1984 (20)** - Estudo randomizado, comparou mesna associado à hidratação com hidratação apenas. Hematúria macroscópica ocorreu em 44% dos casos apenas com hidratação e em 11% dos que receberam mesna.

**9. ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES RECEBENDO CICLOFOSFAMIDA OU IFOSFAMIDA E MESNA**

Não há dados suficientes para recomendar monitorização específica para a avaliação de cistite hemorrágica em pacientes que recebem mesna com o objetivo de minimizar a toxicidade urotelial associada ao uso de ifosfamida ou de ciclofosfamida em altas doses. As recomendações atuais refletem o delineamento de estudos envolvendo o uso de mesna e a opinião do Painel de Consenso da ASCO de 2002 (21).

**Nível de evidência: V. Grau de recomendação: D.**

Com base no delineamento de estudos envolvendo mesna como protetor urotelial, recomenda-se exame de urina antes do início do tratamento. Durante a administração de ifosfamida ou de ciclofosfamida em altas doses, é prudente monitorizar o desenvolvimento de hematúria e o débito urinário.

**10. BIBLIOGRAFIA**

1. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants. *J Clin Oncol* 1999;17:3333-3355.
2. Zhao SZ, Burke TA, Whelton A et al. Cost of heart failure among hypertensive users of nonspecific NSAIDs and COX-2-specific inhibitors. *Am J Manag Care* 2002;8(15 Suppl):S414-27.
3. Hussey L, Hardin S, Blanchette C. Outpatient Costs of Medications for Patients With Chronic Heart Failure. *American Journal of Critical Care*. 2002;11:474-478
4. Phan LT, Lee JU, Calhoun EA, Bennett CL. An updated look at the societal cost of toxicity management and out-of-pocket costs for patients and their caregivers. 2002 ASCO Annual Meeting, Abstract No1014.
5. Brock N, Pohl J, Stekar J: Studies on the urotoxicity of oxazaphosphorine cytostatic and its prevention: 2. Comparative study on the uroprotective efficacy of thiols and

- other sulfur compounds. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1981;17:1155-1163.
6. Atkinson K, Biggs JC, Golovsky D, et al: Bladder irrigation does not prevent haemorrhagic cystitis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 7:351-354, 1991.
  7. Shepard JD, Pringle LE, Barnett MJ, et al: Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 9:2016-2020, 1991.
  8. Dechant KL, Brogden RN, Pilkington T, et al: Ifosfamide/mesna: A review of its antineoplastic activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cancer. *Drugs* 42:428-467, 1991.
  9. Goren MP, Anthony LB, Hande KR, et al: Pharmacokinetics of an intravenous-oral versus intravenous mesna regimen in lung cancer patients receiving ifosfamide. *J Clin Oncol* 1998;16:616-621.
  10. Fukuoka M, Negoro S-I, Masuda N, et al: Placebo-controlled double-blind comparative study on the preventive efficacy of mesna against ifosfamide-induced urinary disorders. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991;117:473-478.
  11. Scheef W, Klien HO, Brock N, et al: Controlled clinical studies with an antidote against the urotoxicity of oxazaphosphorines: Preliminary results. *Cancer Treat Rep* 1979;63:501-505.
  12. Antman KH, et al: Phase II trial of ifosfamide with mesna in previously treated metastatic sarcoma. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:499-504.
  13. Scheulen ME, et al: Efficacy of ifosfamide in refractory malignant diseases and uroprotection by mesna: Results of a clinical phase II- study with 151 patients. *Cancer Treat Rep* 1983;10:93-101(supplA).
  14. Kemeny N, et al: Phase II trial of ifosfamide and mesna in advanced colorectal cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:663-664.
  15. Andriole GL, et al: The efficacy of mesna (2-mercaptoethane sodium sulfonate) as an uroprotectant in patients with hemorrhagic cystitis receiving further oxazaphosphorine chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5:799-803.
  16. Sladek NE, Smith PC, Bratt PM, et al: Influence of diuretics on urinary general base catalytic activity and cyclophosphamide-induced bladder toxicity. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1889-1900.
  17. Sakurai M, Saijo N, Shinkai T, et al: The protective effect of 2-mercapto-ethane sulfonate (MESNA) on hemorrhagic cystitis induced by high-dose ifosfamide treatment tested by a randomized crossover trial. *Jpn J Clin Onco* 1986; 16:153-156.
  18. Turrill M, Spicer DV, Kelley AS, et al: Phase II clinical trial of carboplatin, ifosfamide, with oral mesna for metastatic breast carcinoma. *Cancer Invest* 1995;13:160-164.
  19. Katz A, Epelman S, Anelli A, et al: A prospective randomized evaluation of three schedules of mesna administration in patients receiving an ifosfamide-containing chemotherapy regimen: Sustained efficiency and simplified administration. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995;121:128-131.

20. Hows JM, Mehta A, Ward L, et al: Comparison of mesna with forced diuresis to prevent cyclophosphamide induced haemorrhagic cystitis in marrow transplantation: A prospective randomized study. *Br J Cancer* 1984; 50:753-756.

21. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ et al. 2002 Update of Recommendations for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002;20: 2895-2903.

## DEXRAZOXANE

### 1. INTRODUÇÃO

As antraciclina daunorrubicina e doxorrubicina são antibióticos que causam miocardiopatia cumulativa dose-dependente. Insuficiência cardíaca congestiva ocorre em 6-10% dos adultos que recebem doses cumulativas iguais ou maiores que 500 mg/m<sup>2</sup> (1,2). A cardiotoxicidade das antraciclina também está relacionada ao esquema de administração e à idade do paciente (3). Infusão contínua ou doses semanais de doxorrubicina (ao invés de a cada 21 dias) diminui a toxicidade cardíaca (4,5).

### 2. FARMACOLOGIA DO DEXRAZOXANE

O dexrazoxane é um derivado do EDTA que penetra prontamente a membrana celular, agindo como um agente quelante intracelular. Foi demonstrado que ele diminui a incidência de insuficiência cardíaca clínica em pacientes tratados com antraciclina (6). O mecanismo proposto para esta propriedade cardioprotetora é a quelação do ferro intracelular, que parece diminuir a formação de radicais livres induzida pela doxorrubicina.

A meia-vida do dexrazoxane é 2,1-2,5h; sua administração 15 minutos antes da administração de doxorrubicina não altera a farmacocinética desta última. A taxa recomendada dexrazoxane-doxorrubicina é 10:1 e a doxorrubicina deve ser administrada 30 minutos após o cardioprotetor.

Efeitos adversos incluem dor no local da injeção do dexrazoxane e aumento da mielossupressão.

### 3. POPULAÇÃO ELEGÍVEL

Pacientes com câncer tratados com antraciclina.

### 4. JUSTIFICATIVA

A doxorrubicina é amplamente utilizada para o tratamento de diversas neoplasias malignas, portanto, a preocupação em intervir sistemicamente com o intuito de prevenir ou diminuir o risco de cardiotoxicidade, em tese, proporcionará redução substancial nos custos e melhora na qualidade de vida.

### 5. OBJETIVO

Estabelecimento de diretrizes para o uso de dexrazoxane.

### 6. MÉTODOS

Serão utilizados:

- a) Estudos clínicos

- b) Revisão da literatura através do MEDLINE
- c) Níveis de evidência
- d) Graus de recomendação
- e) Diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) de 1999 e 2002.
- f) Sites eletrônicos:
  - www.asco.org
  - www.ncbi.nih.gov
  - www.cancerworld.org
  - www.cancernet.ncbi.nih.gov/pdq
  - www.guidelines.gov
  - www.datasus.gov.br
  - www.inca.gov.br

## 7. CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

Para pacientes com câncer de mama metastático que recebem quimioterapia com esquema contendo doxorubicina como tratamento inicial: o uso de dexrazoxane não é recomendado de rotina.

**Nível de evidência: II. Grau de recomendação: C.**

Há 3 estudos randomizados que excluíram pacientes que haviam recebido tratamento prévio com antraciclina e/ou que possuíam doenças cardíacas pré-existent.

**Speyer et al, 1988 (6)** - Estudo demonstrou efeito cardioprotetor com o uso de dexrazoxane quando se avaliou o percentual de diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) ou a presença de insuficiência cardíaca clínica. Nas doses cumulativas de doxorubicina de 400-499 mg/m<sup>2</sup>, a diminuição média da FE no grupo que recebeu o citoprotetor foi de 1% versus 16% no grupo placebo (p=0.001). Houve maior incidência de insuficiência cardíaca no grupo que recebeu placebo (p=0.02). Mielossupressão foi maior no grupo que recebeu dexrazoxane. Não houve diferenças nas taxas de resposta ou na sobrevida livre de progressão.

**Swain et al, 1997 (7, 8)** - Eventos cardíacos foram observados em 14% dos pacientes que receberam dexrazoxane versus 31% dos que receberam placebo. O risco de desenvolver toxicidade cardíaca no grupo placebo foi de 2.63 (intervalo de confiança de 95%, 1.61-4.27). Houve maiores taxas de resposta no grupo placebo (61% versus 47%, p=0.019), mas sem diferenças na sobrevida global. Neutropenia grau 4 ocorreu em 75% dos pacientes que receberam dexrazoxane, comparado a 64% no grupo placebo (p=0.009).

Para pacientes com câncer de mama metastático que já receberam doses cumulativas de doxorubicina de 300 mg/m<sup>2</sup> e que se beneficiam em continuar o tratamento com doxorubicina: o uso de dexrazoxane deve ser considerado. O manejo destes casos deve ser individualizado, considerando-se o potencial do dexrazoxane de diminuir as taxas de resposta, o risco de toxicidade cardíaca e o fato de que estes pacientes não foram incluídos nos ensaios clínicos que avaliaram o seu uso.

**Nível de evidência: III. Grau de recomendação: B.**

**Seymour et al, 1999 (9)** - Meta-análise de 7 estudos randomizados controlados, demonstrou diminuição do risco de cardiotoxicidade com o uso de dexrazoxane (OR=0.21, IC 95%, 0.09-0.5, p=0.00037).

**Bates et al, 1997 (10)** - Análise dos custos do uso de citoprotetor em combinação com quimioterapia contendo doxorubicina para pacientes com câncer metastático demonstrou que o uso de dexrazoxane custa aproximadamente US\$ 5.600,00 por evento cardíaco prevenido.

## 8. CÂNCER DE MAMA - TRATAMENTO ADJUVANTE

O uso de dexrazoxane no contexto adjuvante não é recomendado fora de linhas de pesquisa clínica.

**Nível de evidência: V. Grau de recomendação: opinião do Painel de Consenso.**

Não há estudos randomizados nem controlados avaliando o uso de dexrazoxane durante tratamento adjuvante para o câncer de mama.

## 9. OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS

O uso de dexrazoxane pode ser considerado em adultos que receberam mais de 300 mg/m<sup>2</sup> de quimioterapia com esquema contendo doxorubicina. Recomenda-se cuidado nas situações onde o tratamento com doxorubicina demonstra aumento de sobrevida.

**Nível de evidência: III a V. Grau de recomendação: opinião do Painel de Consenso.**

**Feldman et al, 1992 (11)** - Estudo randomizado mostrando diminuição no número de eventos cardiotoxicos nos pacientes tratados com dexrazoxane associado a ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina para o tratamento do câncer de pulmão (p=0.029).

O uso de dexrazoxane não é recomendado em associação a tratamento de tumores pediátricos, devido a falta de evidências que recomendem seu uso.

Um importante estudo está sendo conduzido pelo Pediatric Oncology Group (POG-9426), avaliando o uso de doxorubicina, bleomicina, vincristina e etoposide com ou sem dexrazoxane para o tratamento da doença de Hodgkin.

## 10. PACIENTES RECEBENDO EPIRRUBICINA E OUTRAS DROGAS CARDIOTÓXICAS

O uso de dexrazoxane não é recomendado em associação a quimioterapia com epirrubicina, devido a falta de evidências que recomendem seu uso. Da mesma forma, não há dados que recomendem seu uso associado a outras drogas cardiotoxicas como mitoxantrona, daunorubicina e doxorubicina lipossomal.

### 11. PACIENTES RECEBENDO ALTAS DOSES DE ANTRACICLINAS

O uso de dexrazoxane não é recomendado em associação a quimioterapia com altas doses de antraciclina (120-160 mg/m<sup>2</sup> de epirrubicina), devido a falta de evidências que recomendem seu uso.

### 12. PACIENTES COM FATORES DE RISCO CARDÍACOS

O uso de dexrazoxane não é recomendado em pacientes com fatores de risco cardíacos (irradiação prévia de parede torácica, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellito) ou doença cardíaca de base, devido a falta de evidências que recomendem seu uso.

### 13. INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Pacientes recebendo dexrazoxane devem continuar submetendo-se a monitorização cardíaca freqüente após doses cumulativas de doxorubicina de 400 mg/m<sup>2</sup>. O Painel sugere a interrupção do tratamento naqueles pacientes que desenvolverem

diminuição na FE abaixo dos níveis de referência normais e naqueles que desenvolverem insuficiência cardíaca clínica.

**Nível de evidência: V. Grau de recomendação: opinião do Painel de Consenso.**

#### 14. DOSE DE DEXRAZOXANE

Dexrazoxane deve ser administrado na taxa de 10:1 em relação à dose de doxorubicina, em push endovenoso lento, 15 a 30 minutos antes da administração da antraciclina.

**Nível de evidência: III. Grau de recomendação: B.**

Lopez et al (12), Venturini et al (13) - Estudos randomizados controlados utilizando taxas de 10:1 para dexrazoxane em relação a doxorubicina e de 10:1 até 6,25:1 em relação a epirubicina. A dose ótima para o uso associado a epirubicina ainda não está estabelecida (14).

#### BIBLIOGRAFIA

- American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants. J Clin Oncol 1999;17:3333-3355.
- Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, et al: Clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. Cancer 32:302-314, 1973.
- . VonHoff DD, Layard MW, Basa P, et al: Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med 1979;91:710-717.
- Torti FM, Bristow MR, Howes AE, et al: Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule. Ann Intern Med 1983;99:745-749.
- Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al: Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. Ann Intern Med 1982; 96:133-139.
- Speyer JL, Green MD, Kramer E, et al: Protective effect of the bispiperazinedione ICRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer. N Engl J Med 1988;319:745-752.
- Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al: Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. J Clin Oncol 1997;15:1318-1332.
- Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al: Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. J Clin Oncol 1997; 15:1333-1340.
- Seymour L, Bramwell V, Moran LA: Use of dexrazoxane as a cardioprotectant in patients receiving doxorubicin or epirubicin chemotherapy for the treatment of cancer: The Provincial Systemic Treatment Disease Site Group. Cancer Prev Control 1999;3:145-159.
- Bates M, Lieu D, Zagari M, et al: A pharmacoeconomic evaluation of the use of dexrazoxane in preventing anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with stage IIIB or IV metastatic breast cancer. Clin Ther 1997; 19:167-184.
- Feldmann JE, Jones SE, Weisberg SR, et al: Advanced small cell lung cancer treated with CAV (cyclophosphamide, Adriamycin, vincristine) chemotherapy and the cardioprotective agent dexrazoxane (ADR529, ICRF187, Zinecard). Proc Am Soc Clin Oncol 11:296, 1992 (abstr 993).
- Lopez M, Vici P, Di Lauro L, et al: Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 1998;16:86-92
- Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, et al: Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:3112-3120.
- Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ et al. 2002 Update of Recommendations for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2002; 20: 2895-2903.

## AMIFOSTINA

### 1. INTRODUÇÃO

A amifostina é um tiol natural que protege as células contra o dano causado pelos radicais livres de oxigênio. Ao contrário do mesna e do dexrazoxane, que possuem efeitos protetores direcionados para órgãos específicos, a amifostina tem sido estudada como agente citoprotetor de amplo espectro. Este agente é capaz de proteger todos os tecidos normais, exceto o sistema nervoso central, contra os efeitos citotóxicos de alguns quimioterápicos e da radioterapia.

### 2. FARMACOLOGIA DA AMIFOSTINA

A amifostina é uma pró-droga desfosforilada num metabólito, WR-1065, pela enzima de membrana fosfatase alcalina. A proteção contra o dano tecidual parece ocorrer através da eliminação de radicais livres e da doação de hidrogênio para o reparo de moléculas danificadas. O mecanismo pelo qual a amifostina parece proteger seletivamente tecidos normais baseia-se na habilidade do tiol livre em ser captado em maiores concentrações nos órgãos normais do que no tecido tumoral, devido a diferenças no microambiente tecidual. Além disso, a distribuição de fosfatase alcalina é diferente entre tecidos normais e malignos, com maiores concentrações em tecidos normais. A amifostina tem concentração 100 vezes maior de tiol livre na medula óssea, rins, glândulas salivares e coração, comparado a tecidos tumorais (1).

Uma vez que o tiol livre WR-1065 entra na célula normal, está disponível para ligar-se diretamente e detoxificar as espécies ativas de agentes alquilantes, platinas e radiação ionizante. Doses de amifostina entre 740-910 mg/m<sup>2</sup> são bem toleradas (2). Os efeitos adversos costumam ser transitórios e incluem náuseas, vômitos, espirros, sonolência, calorões, gosto metálico e, ocasionalmente reações alérgicas. A principal toxicidade é hipotensão, que pode levar à interrupção do tratamento em menos de 5% dos casos.

### 3. POPULAÇÃO ELEGÍVEL

Pacientes com câncer tratados com agentes alquilantes, platinas, paclitaxel ou radioterapia.

#### 4. JUSTIFICATIVA

O uso de agentes alquilantes, platinas, paclitaxel e radioterapia é muito freqüente no tratamento de neoplasias malignas, portanto, a preocupação em intervir sistemicamente com o intuito de prevenir ou diminuir o risco de complicações, em tese, proporcionará redução substancial nos custos e melhora na qualidade de vida.

#### 5. OBJETIVO

Estabelecimento de diretrizes para o uso de amifostina.

#### 6. MÉTODOS

Serão utilizados:

- a) Estudos randomizados
- b) Revisão da literatura através do MEDLINE
- c) Níveis de evidência
- d) Graus de recomendação
- e) Diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) de 1999 e 2002.
- f) Sites eletrônicos:
  - www.asco.org
  - www.ncbi.nih.gov
  - www.cancerworld.org
  - www.cancernet.ncbi.nih.gov/pdq
  - www.guidelines.gov
  - www.datasus.gov.br
  - www.inca.gov.br

#### 7. PREVENÇÃO DA NEFROTOXICIDADE

A nefrotoxicidade é uma complicação pouco freqüente do tratamento quimioterápico, mas pode associar-se a considerável morbidade. A nefrotoxicidade relacionada a dose é a maior toxicidade limitante de dose da cisplatina. A amifostina pode ser considerada para a prevenção da toxicidade renal em pacientes que receberão esquema de quimioterapia contendo cisplatina.

**Nível de evidência: I. Grau de recomendação: A.**

**Kemp et al, 1996 (3)** - Estudo randomizado de fase III avaliou 242 pacientes com câncer de ovário avançado, que foram randomizadas para receber ciclofosfamida e cisplatina com e sem amifostina (na dose de 910 mg/m<sup>2</sup>). Houve maior freqüência de redução na depuração de creatinina no grupo que não recebeu amifostina (33% versus 10%). As taxas de resposta tumoral e a sobrevida foram equivalentes. Há aumento considerável no custo do tratamento com o uso de amifostina (4).

#### 8. PREVENÇÃO DA NEUTROPENIA

O uso de amifostina deve ser considerado para reduzir episódios de neutropenia associados a complicações em pacientes recebendo tratamento com agentes alquilantes. Como alternativa ao uso de amifostina, pode-se considerar redução nas doses de quimioterapia, uma vez que não há dados suficientes na literatura que suportem a manutenção da intensidade de dose da quimioterapia.

**Nível de evidência: I. Grau de recomendação: A.**

#### 9. PREVENÇÃO DA TROMBOCITOPENIA

Não há evidências suficientes para a recomendação do uso de amifostina para a prevenção de trombocitopenia associada à administração de agentes alquilantes.

**Nível de evidência: II. Grau de recomendação: B.**

#### 10. PREVENÇÃO DA NEUROTOXICIDADE E DA OTOTOXICIDADE

Não há evidências suficientes para a recomendação do uso de amifostina para a prevenção de neurotoxicidade ou ototoxicidade associada ao uso de cisplatina.

**Nível de evidência: II. Grau de recomendação: B.**

**Kemp et al, 1996 (3)** - Ensaio clínico randomizado que não demonstrou diferenças em relação a ototoxicidade nos grupos que receberam quimioterapia com cisplatina associada a amifostina versus quimioterapia apenas.

#### 11. PREVENÇÃO DA NEUROTOXICIDADE ASSOCIADA AO PACLITAXEL

Não há evidências suficientes para a recomendação do uso de amifostina para a prevenção de neurotoxicidade associada ao uso de paclitaxel.

**Nível de evidência: III. Grau de recomendação: B.**

**Gelman et al, 1999 (5)** - Estudo de fase II com 40 pacientes com câncer de mama metastático que foram randomizados para receber paclitaxel apenas (250 mg/m<sup>2</sup> em 3 horas) ou paclitaxel precedido por amifostina (na dose de 910 mg/m<sup>2</sup>). Não houve diferenças entre os grupos de tratamento em relação às medidas de neurotoxicidade.

#### 12. DOSE E ADMINISTRAÇÃO DE AMIFOSTINA

Em adultos, a dose recomendada de amifostina associada à quimioterapia é de 910 mg/m<sup>2</sup>, administrada via endovenosa, durante 15 minutos, 30 minutos antes da administração da quimioterapia. A toxicidade da amifostina é relacionada à dose administrada e requer monitorização do paciente durante a infusão, com aferição da pressão arterial a cada 3-5 minutos durante a infusão. Se houver queda significativa da pressão ou se o paciente ficar sintomático, deve-se descontinuar a infusão. A hipotensão associada à amifostina geralmente ocorre no final da infusão e é revertida pela interrupção do medicamento, administração de volume e posição de Trendelenburg. Não há dados suficientes para recomendar a administração de amifostina após a quimioterapia (6, 7).

**Nível de evidência: I, III. Grau de recomendação: B.**

#### 13. PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES DA RADIOTERAPIA

O uso de amifostina deve ser considerado para diminuir a incidência de xerostomia precoce e tardia em pacientes submetidos a radioterapia fracionada para tratamento de câncer de cabeça e pescoço.

**Nível de evidência: I. Grau de recomendação: A.**

**Brizel et al, 2000 (8)** - Estudo randomizado avaliou 315 pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço sem tratamento prévio, os quais foram randomizados para radioterapia apenas ou associada a amifostina 200 mg/m<sup>2</sup> por 15-30 minutos antes de cada sessão de radioterapia. Houve redução da xerostomia aguda de 78% para 51% (p=0.0001) no grupo que recebeu amifostina, com preservação da eficácia anti-tumoral. A xerostomia tardia também diminuiu no grupo que recebeu o citoprotetor (34% versus 57%, p=0.002).

Não há evidências suficientes para a recomendação do uso de amifostina para a prevenção de mucosite associada à radioterapia.

**Nível de evidência: I. Grau de recomendação: C.**

**Brizel et al, 2000 (8)** - Não houve redução na incidência de mucosite no grupo que recebeu amifostina associada à radioterapia para o tratamento de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço.

**Koukourakis et al, 2000 (9)** - Estudo de fase II randomizado. Houve diminuição da gravidade dos sintomas relacionados à mucosite. Este estudo necessita de confirmação por estudos de fase III.

#### 14. DOSE E ADMINISTRAÇÃO DE AMIFOSTINA NO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO

Quando administrada com o tratamento radioterápico, a dose recomendada de amifostina é de 200 mg/m<sup>2</sup> por 15-30 minutos via endovenosa, antes de cada sessão de radioterapia. A toxicidade da amifostina é relacionada à dose administrada e requer monitorização do paciente durante a infusão, com aferição da pressão arterial a cada 3-5 minutos durante a infusão. Se houver queda significativa da pressão ou se o paciente ficar sintomático, deve-se descontinuar a infusão.

**Nível de evidência: I. Grau de recomendação: A (10).**

#### BIBLIOGRAFIA

1. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants. J Clin Oncol 1999;17:3333-3355.
2. Blumberg AL, Nelson DF, Gramkowski M, et al: Clinical trials of WR-2721 with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:561-563.
3. Kemp G, Rose P, Lurain J, et al: Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: Results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 1996;14:2101-2112.
4. Bennett CL, Golub RM, Calhoun EA, et al: Cost-utility assessment of amifostine as first-line therapy for ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 1998; 8:64-72.
5. Gelman K, Eisenhauer E, Bryce C, et al: Randomized phase II study of high-dose paclitaxel with or without amifostine in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999;10:3038-3047.
6. Schuchter LM, Glick J: The Current status of WR-2721 (Amifostine): A chemotherapy and radiation therapy protector. Biologic Ther Cancer 1993;3:1-10.
7. Budd GT, Ganapathi R, Adelstein DJ, et al: Randomized trial of carboplatin plus amifostine versus carboplatin alone in patients with advanced solid tumors. Cancer 1997;80:1134-1140.
8. Brizel DM, Wasserman T, Henke M, et al: Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. J Clin Oncol 2000;18:3339-3345.
9. Koukourakis MI, Kyrias G, Kakolyris S, et al: Subcutaneous

administration of amifostine during fractionated radiotherapy: A randomized phase II study. J Clin Oncol 2000;18:2226-2233.

10. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ et al. 2002 Update of Recommendations for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2002; 20: 2895-2903.