REFERENCIAL TEÓRICO 15-01-2016 - RAYRA

**2 REFERENCIAL TEÓRICO**

**2.1 O Câncer**

***2.1.1 Características e Nomenclatura***

A palavra “câncer” tem origem latina e significa “caranguejo” (BRASIL, 1971). Foi assim denominada em analogia ao seu crescimento infiltrante, comparado às pernas do crustáceo que as introduz na areia para se fixar e dificultar sua remoção (ALMEIDA *et al.,* 2005).

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células, que invadem tecidos e órgãos (INCA, 2016). Também pode ser chamado de tumor maligno ou neoplasia. A característica que o define é a rápida proliferação de células anormais que crescem além dos limites habituais. Devido a rápida divisão, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis determinando a formação de tumores ou neoplasias malignas, e podem invadir tecidos adjacentes e se alojarem em outras partes do corpo (WHO, 2015). Por outro lado, um tumor benigno significa simplesmente uma massa localizada de células que se multiplicam vagarosamente e se assemelham ao seu tecido original, raramente constituindo um risco de vida.

Os tumores podem ter início em diferentes tipos de células. Quando começam em tecidos epiteliais, como pele ou mucosas, são denominados carcinomas. Se o ponto de partida são os tecidos conjuntivos, como osso, músculo ou cartilagem, são chamados sarcomas. Outras características que diferenciam os diversos tipos de câncer entre si são a velocidade de multiplicação das células e a capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes (metástases) (INCA, 2016).

As causas de câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando inter-relacionadas. As causas externas referem-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de uma sociedade. As causas internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas, e estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas.

As alterações genéticas repassadas pela célula tumoral original, mesmo depois de já ter cessado o estímulo que deu origem a alteração inicial, permitem o crescimento excessivo, autônomo e desordenado de sua prole. Os tumores dependem do hospedeiro para sua nutrição e aporte sanguíneo. Eles são “clonais” porque surgem de uma só célula que sofreu alterações genéticas.

O tumor benigno é aquele que não se dissemina para outros locais, tem características macro- e microscópicas relativamente inofensivas, pode ser removido por cirurgia local e o paciente tem mais chances de sobrevivência. Referem-se como “câncer” os tumores malignos, cuja lesão pode invadir e destruir estruturas adjacentes, e disseminar-se para estruturas distantes (metastatizar), levando à morte. Cânceres ou tumores malignos quando tratados com sucesso e precocemente podem não levar a morte.

Tumores malignos e benignos possuem parênquima e estroma. As células clonais perfazem o primeiro e o segundo é constituído de tecido conjuntivo, vasos sanguíneos, macrófagos e linfócitos. Do estroma depende a evolução do tumor. Um estroma carnoso e mole denota um suporte estromal escasso, outros, como no câncer de mama possuem estromas colagenosos e duros, denominados desmoplasmas.

Adiciona-se para tumores benignos o sufixo –oma à célula de origem. A nomenclatura de tumores epiteliais é um pouco mais complexa porque envolvem forma macro- e microscópica, célula de origem e arquitetura macroscópica. Para tumores malignos, a nomenclatura é a mesma que para os benignos adicionando-se outros prefixos. Os tumores malignos originados do tecido mesenquimal, por exemplo, por serem carnosos são chamados de sarcomas e os neoplasmas epiteliais, carcinomas. Tumores cujas células são indiferenciadas de origem histológica desconhecidas são chamados de tumores malignos indiferenciados. Tumores mistos são diferenciações celulares divergentes de um mesmo clone (STRICKER AND KUMAR, 2010).

O câncer ainda é uma das doenças que mais causam temor na sociedade por ter se tornado um estigma de mortalidade e dor. É uma das principais causas de morte no mundo, sendo responsável por 8,2 milhões de mortes em 2012. No Brasil, é a segunda causa de morte por doença, precedida apenas por doenças cardiovasculares (INCA, 2009). Para o ano de 2030, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que o câncer seja responsável por 13,1 milhões de óbitos (WHO, 2015).

***2.1.2 Câncer Pediátrico***

O câncer na infância e adolescência difere em vários aspectos do câncer na idade adulta. Além de se tratar de uma doença rara na faixa etária de 0 a 19 anos, as diferenças se acentuam na origem biológica, nos fatores de risco, nos tipos histológicos, no sítio anatômico e nas respostas ao tratamento. Essas características interferem na forma de apresentação clínica e nas medidas de prevenção primária e secundária (POLOCK AND KNUDSON JUNIOR, 2006).

No paciente adulto, a maioria das neoplasias malignas é de origem epitelial, com evolução lenta, e muitas vezes passível de prevenção primária por serem causadas ou influenciadas por fatores de risco ambientais como o tabagismo, o etilismo, o sedentarismo e a obesidade. Já na criança e no adolescente, os tumores em geral são de origem embrionária, mais agressivos, de evolução mais rápida, muitas vezes em estágio avançado no momento do diagnóstico. No processo de carcinogênese dos tumores pediátricos os fatores ambientais exercem pouca ou nenhuma influência, dificultando as medidas de prevenção primária. O diagnóstico precoce é, portanto, uma medida de prevenção secundária, que possui grande potencial na mudança da realidade para as crianças e adolescentes com câncer, permitindo o tratamento das doenças em estágios iniciais e a utilização de modalidades de tratamento menos agressivas e menos tóxicas e proporcionando melhores resultados com menos sequelas (MALOGOLOWKIN *et al.,* 2006).

O INCA estima que 12.600 casos novos de câncer afetaram crianças e adolescentes até os 19 anos, no Brasil, em 2016. As regiões Sudeste e Nordeste apresentarão os maiores números de casos novos, seguidas pelas regiões Sul, Centro-Oeste e Norte (INCA, 2016).

No Brasil, se o número de casos novos de câncer na faixa etária abaixo de 19 anos representa um percentual pequeno em relação ao total – de 2% a 3%, ainda assim é a segunda causa de morte nesta população. Em países desenvolvidos, o câncer pediátrico, na faixa de 0 a 14 anos, é a mais importante causa de óbito. Em países em desenvolvimento é a segunda taxa de mortalidade, atrás apenas de causas externas (INCA, 2009).

Os tumores dos pacientes pediátricos podem ser subdivididos em dois grandes grupos: tumores hematológicos, como as leucemias e os linfomas; tumores sólidos, como os do SNC/Cérebro, tumores abdominais (neuroblastomas, hepatoblastomas, nefroblastomas), tumores ósseos e os tumores de partes moles (rabdomiossarcomas, sarcoma sinovial, fibrossarcomas), por exemplo.

Nos países desenvolvidos, a taxa de cura do câncer na criança e no adolescente supera os 70%. No entanto, em nosso meio, dados oficiais dos Registros Hospitalares de Câncer mostram que estamos aquém dessas cifras. Podemos atribuir essa defasagem à demora na suspeita do diagnóstico que, se fosse realizado precocemente, agilizaria o encaminhamento dos pacientes, e à qualidade do tratamento oferecido, tornando as condições bastante diferentes em nosso imenso território. Infelizmente, algumas crianças ainda morrem neste país não por ter câncer, mas por serem brasileiras.

***2.1.3 Tumores do Sistema Nervoso Central***

Anatomicamente o Sistema Nervoso Central está dividido em encéfalo e medula espinhal. O encéfalo é constituído pelo cérebro, tronco encefálico e cerebelo. o cérebro, por sua vez, se subdivide em telencéfalo e diencéfalo, enquanto o tronco encefálico é subdividido em mesencéfalo, ponte e bulbo.

Os tumores do SNC compreendem os tumores primários localizados no cérebro, meninges e os que acometem as outras estruturas que compõem o SNC.

A classificação dos tumores do SNC em adultos é feita através da terceira edição da Classificação Internacional das Doenças para Oncologia (CID-O-3) (FRITZ, *et al.,* 2000) e da Classificação dos Tumores do Sistema Nervoso Central da Organização Mundial de Saúde (OMS) (LOUIS *et al.,* 2007).

Cada tipo de tumor tem a sua própria biologia, tratamento e prognóstico e cada um deles é susceptível de ser causado por diversos factores de risco. Mesmo os tumores “benignos” podem ser letais devido a sua localização no cérebro, a sua capacidade de infiltrar localmente, e a sua propensão para transformar-se em maligno. Isso torna o estudo dos tumores cerebrais uma ciência difícil e cria problemas na descrição da epidemiologia destas condições (MCKINNEY, 2004).

A incidência anual global dos tumores primários do SNC no Reino Unido é de 7 por 100.000. Tumores cerebrais (telencéfalo e diencéfalo) representam 60% destes e são geralmente gliomas. Meningiomas representam mais de 25% e são geralmente benignos, contudo podem produzir considerável morbidade, dependendo da sua localização. Os tumores endócrinos, especialmente resultantes da pituitária, equivalem a 11% do total. Tumores cerebrais secundários são cerca de três vezes mais comuns do que os primários (BROWN, 2013; SCHMIDT-HANSENA; BERENDSEA AND HAMILTON, 2015).

A maior proporção de tumores do SNC em adultos é supratentorial, surgindo nos lobos frontal, temporal e parietal, e a maioria (86%) são gliomas. Os Gliomas são tumores que surgem a partir de células gliais ou precursoras e incluem astrocitoma, glioblastoma, oligodendroglioma, ependimoma, glioma misto, glioma maligno, gliomas sem outra especificação (SOE) e alguns de histologia rara (OSTROM *et al.,* 2014).

Os sinais e sintomas mais comuns apresentados pelos pacientes com tumores do SNC são: Convulsões de início agudo, sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, paralisia de nervos cranianos, déficits neurológicos focais, ataxia, alteração ou perda da visão, paraparesia.

***2.1.3.1 Tumores do Sistema Nervoso Central em pacientes pediátricos***

O câncer é uma fonte significativa de morbidade e mortalidade para crianças com idades entre 0-14 anos nos EUA. Em crianças com idades entre 1-4 e 5-14 anos o cancer é a quarta e segunda causa mais comum de morte, respectivamente, enquanto os tumores do SNC são a causa mais comum de morte por câncer em crianças entre 0-14 anos nos EUA (OSTROM *et al.,* 2015, VITANZA AND CHO, 2016).

Estima-se que, no mundo inteiro, cerca de 8 a 15% das neoplasias pediátricas são representadas pelos tumores do SNC. São a segunda forma de câncer mais comum em crianças e a principal neoplasia sólida na infância nos EUA, ocorrendo em torno de 21,3% de todas as crianças com doenças malignas, com incidência anual de 5,26 casos por 100.000 crianças (ARAÚJO *et al.,* 2011). Cerca de 1 em cada 2.000 crianças nascidas, entre 2009-2011, será diagnosticada com tumores primários malignos do SNC quando tiverem 14 anos (OSTROM *et al.,* 2015).

Os tumores do SNC constituem a terceira maior incidência de câncer em crianças nos países em desenvolvimento (ARAUJO *et al.,* 2011). No Brasil, o primeiro relato do Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) indicou uma incidência, em crianças e adolescentes até 19 anos, de 9,6 a 32,5 casos por 1.000.000, variando significativamente em relação à estatística do mundo desenvolvido ocidental (CAMARGO, 2010). Em Fortaleza (CE), a incidência ajustada para a idade no período entre 1998 e 2002 foi de 13,4 casos por 1.000.000. Isso representa 11% de todos os diagnósticos de câncer pediátrico, ocupando o terceiro lugar entre os grupos de neoplasias infantis, abaixo apenas de leucemias (30%) e linfomas (15%) (INCA, 2008). A incidência reportada para fortaleza no período de 2001-2005 foi de 16,6 casos por 1.000.000, representando 13,2% dos tumores pediátricos no período, mas ainda em terceiro lugar dentre as neoplasias infantis (INCA, 2010). Um terço desses tumores é diagnosticado antes dos 3 anos de idade. Meninos são mais afetados que meninas, dependendo do tipo neoplásico e da idade do paciente.

A classificação dos tumores do SNC em crianças é feita através do CID-O-3 (FRITZ, *et al.,* 2000) e da terceira edição da Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI-3) (STELIAROVA-FOUCHER *et al*., 2005).

Os astrocitomas pilocíticos, os tumores do SNC mais frequentes em crianças, são tumores de comportamento incerto, ora classificados como benignos, ora como malignos. Eles representam em torno de 18% dos tumores cerebrais infantis. Em seguida, vêm os tumores embrionários, a maior parte dos quais meduloblastomas, os tumores malignos mais comuns da infância, que representam em torno de 15% dos diagnósticos de tumor cerebral em crianças (CBTRUS, 2012, VITANZA AND CHO, 2016). Os ependimomas constituem o terceiro grupo mais comum de tumores pediátricos do SNC, compreendendo cerca de 10% dos tumores cerebrais pediátricos e 23% dos tumores da coluna vertebral (VITANZA AND CHO, 2016). Astrocitomas pilocíticos são tumores indolentes, de crescimento lento, tratados principalmente pela ressecção cirúrgica, a qual é curativa na maioria dos casos, com pouca probabilidade de disseminação e virtualmente ausência de transformação maligna (GAN AND HAAS-KOGAN, 2010). Já os meduloblastomas são tumores indiferenciados, com elevado índice mitótico, e acentuada propensão à disseminação e recidiva, necessitando de terapia adjuvante com radio e quimioterapia após ressecção cirúrgica (PARTAP AND FISHER, 2010). Estes dois tipos tumorais, que juntos correspondem a mais de 30% dos casos de tumores cerebrais em crianças, têm hoje um prognóstico favorável quando comparado ao passado. Outros tipos tumorais menos frequentes, todavia, têm resultados menos brilhantes com o tratamento atualmente disponível. Ependimomas têm uma propensão elevada à recorrência local, com taxas de sobrevida de cerca de 25% após a recidiva (COYLE *et al.,* 2015). Tumores de tronco cerebral, normalmente não biopsiados na sua maioria, constituem cerca de 10% dos tumores cerebrais infantis, e têm um prognóstico extremamente reservado, com apenas um subgrupo pequeno de pacientes com tumores neste sítio alcançando sobrevida prolongada.

Tumores infratentoriais são mais comuns em crianças, enquanto que em adultos predominam em um dos hemisférios cerebrais (supratentoriais). Todos os tumores do SNC crescem por infiltração e/ou compressão ao tecido neural adjacente, causando edema e aumentando a pressão intracraniana. Isso pode levar a um dano focal e prejudicar a drenagem do fluido cérebro-espinhal (FCE) (NEAL AND HOSKIN, 2009).

Medulloblastomas and ependymomas account for over 30% of paediatric brain tumours. Advances in neurosurgery, adjuvant radiotherapy and chemotherapy have led to improvements in 5-year overall survival rates. There remain, however, significant numbers of medulloblastoma patients that have intrinsically drug-resistant tumours and/or present with disseminated disease. Local relapse in ependymoma is also common and has an extremely poor prognosis with only 25% of children surviving first relapse. (

Histologicamente, os astrocitomas são divididos pela OMS em: de baixo grau (grau 1 e 2) e de alto grau (grau 3 e 4). Os de grau 4 são denominados glioblastomas multiformes e ocasionalmente são multifocais.

Para investigar-se um tumor cerebral, é utilizada comumente tomografia computadorizada (TC), imagens de ressonância magnética (RMN), ressonância magnética angiográfica (RMA), tomografia por emissão de pósitrons (PET, pósitron emission tomography), mielografia, agulha de biópsia estereotáxica ou biópsia aberta e punção lombar (NEAL AND HOSKIN, 2009).

Os tumores pediátricos de Sistema Nervoso Central são diagnosticados mais rapidamente quando se manifestam na região infratentorial (10,8 semanas em média) do que quando ocorrem na região supratentorial (43,4 semanas em média) (FLORES, 1986, INCA, 2009).

As principais modalidades de tratamento de tumores infantis são cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A cirurgia (ressecção completa) é o principal tratamento dos tumores do SNC (sendo, por exemplo, a única modalidade necessária para muitos pacientes com astrocitomas de baixo grau) e o de maior impacto na sobrevida dos mesmos. A radioterapia é necessária em pacientes nos quais somente o tratamento cirúrgico não é suficiente para controlar a doença ou nos pacientes em que a cirurgia não é possível (por exemplo, pacientes com meduloblastomas ou tumores infiltrativos de ponte). A radioterapia, porém, não é isenta de efeitos colaterais em curto e em longo prazo, sobretudo em relação à cognição e ao crescimento na dependência da dose utilizada e da área coberta. Além disso, não é rotineiramente realizada nos menores de 3 anos. Até a década de 1990, o uso de quimioterapia era controverso em tumores cerebrais, mas um número cada vez maior de pacientes beneficia-se dessa modalidade. Atualmente, a quimioterapia está bem estabelecida em pacientes pediátricos com meduloblastomas e astrocitomas de baixo grau (ARAUJO *et al*., 2011; BLANEY *et al.,* 2006).

**2.2 Classes de Fármacos Quimioterápicos**

No presente trabalho, adotou-se para os agentes quimioterápicos a classificação de Brunton, Chabner e Knollmann (2014).

***2.2.1 Fármacos Alquilantes***

Chabner (2014) classifica os fármacos alquilantes em: mostardas nitrogenadas, derivados da metil-hidrazina, alquilsulfonato (bussulfano), nitrosureias, triazenos e complexos de coordenação de platina.

São fármacos citotóxicos que transferem seus grupos alquila para vários constituintes celulares. A alquilação mais importante é provavelmente a do DNA, levando a morte celular. Geralmente, há uma ciclização intramolecular para formar um íon etilenoimônio que transfere um grupo alquila para um constituinte celular diretamente ou pela formação de um íon carbônio. A posição N7 da guanina é o principal ponto de alquilação, em menor extensão de alquilação tem-se: a N1 e N3 da adenina, a N3 da citosina e O6 da guanina, além de proteínas e fosfatos associados ao DNA. Possuem efeitos colaterais dose-dependente em tecidos de rápido crescimento como, por exemplo, náuseas, vômitos, lesão do tecido local de administração e toxicidade sistêmica.

Os análogos da platina ou complexos de coordenação da platina, tais como cisplatina, carboplatina e oxaliplatina, são usados para tratar neoplasias. Não são agentes alquilantes clássicos por se tratarem de compostos organometálicos que formam ligações covalentes com o DNA. Ainda que o mecanismo preciso de ação dos complexos de platina não tenha sido elucidado completamente, sabe-se que eles matam as células tumorais em todas as fases do ciclo celular através de ligações cruzadas com os filamentos de DNA, cujo principal ligante é o N7 da guanina.

A carboplatina é um fármaco de segunda geração de amplo espectro contra tumores sólidos. Se comparada à cisplatina, observa-se toxicidade renal e gastrintestinal bem menor que sua sucessora e com farmacocinética, atividade citotóxica, mecanismo de resistência e farmacologia clínica idênticos. A toxicidade responsável por limitar a dose é a que causa mielossupressão. Por não necessitar de hidratação intravenosa durante a quimioterapia, sua administração é mais fácil (CHU, SARTORELLI, 2014; CHABNER *et al.,* 2014).

Durante a Primeira Guerra Mundial, observaram-se os efeitos tóxicos das mostardas nitrogenadas. O gás mostarda é um poderoso vesicante, causador de queimaduras na pele, olhos, pulmões e mucosa, além de aplasia medular e ulceração do trato gastrintestinal quando há exposição maciça. A ciclofosfamida é o agente mais utilizado atualmente dessa classe. As mostardas nitrogenadas são seletivas para células tumorais, em parte, porque não conseguem degradar os intermediários pela aldeído desidrogenase, glutationa transferase ou outras vias.

A ifosfamida é uma oxazafosforina ativada no fígado pela CYP3A4 que possui maior neurotoxicidade que a ciclosfamida. São necessárias doses sempre mais altas de ifosfamida que ciclofosfamida provavelmente por causa de sua ativação mais lenta com produção de mais metabólitos tóxicos (desclorados e cloroacetaldeído). A ifosfamida teve seu uso limitado a partir da década de 1970 pela ocorrência de toxicidade grave no trato urinário e SNC, mas com hidratação adequada, há redução da sua toxicidade vesical (CHABNER *et al.,* 2014).

***2.2.2 Fármacos Antimetabólitos***

Muitos fármacos dessa classe foram sintetizados e planejados racionalmente com base no conhecimento de processos celulares fundamentais envolvidos na biossíntese do DNA. As diferenças entre as células cancerosas e normais tornam as primeiras mais sensíveis aos antimetabólitos. O ácido fólico é convertido a tetra-hidrofolato (FH4) pela enzima diidrofolato redutase (DHFR). O FH4 é uma molécula fornecedora de grupos metila para a síntese de precursores de DNA. Quando se interfere no metabolismo da FH4, reduz-se a capacidade que a célula tem de transferir um carbono e as reações de metilação na síntese de precursores de DNA, como timidilato monofosfato e ribonucleotídeos de purinas (CHU, SARTORELLI, 2014; CHABNER *et al.*, 2014).

Agentes antimetabólitos bloqueiam a síntese de DNA e são restritos a fase S. Os antimetabólitos podem ser: análogos do ácido fólico ou antifolatos (metotrexato, pralatrexato e pemetrexede), análogo das pirimidinas (capecitabina, 5-fluorouracila, floxuridina, citarabina, 5-azacitidina, gencitabina e decitabina) e análogos das purinas (6-mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, azatioprina fosfato de fludarabina e cladribina) (ALMEIDA *et al*., 2005; CHU, SARTORELLI, 2014; CHABNER *et al.*, 2014).

***2.2.3 Produtos Naturais***

Os alcaloides da vinca foram os primeiros agentes clínicos utilizados no tratamento de câncer testicular, leucemias e linfomas porque seus extratos purificados, incluindo vincristina e vimblastina, obtiveram êxito no tratamento de leucemia linfocítica aguda em camundongos, produzindo regressão no tumor.

O mecanismo geral de ação dos alcaloides da vinca é o bloqueio da mitose. Eles ligam-se preferencialmente à -tubulina e bloqueiam sua polimerização com a -tubulina nos microtúbulos.

Ao incubar células tumorais com vincristina, tem-se uma reação equimolar de vincristina com os microtúbulos, formando-se uma rede cristalina altamente regular. Durante a metáfase a divisão celular é interrompida. Sem fuso mitótico não há possibilidade de alinhamento dos cromossomos na placa equatorial (mitose explodida).

Os microtúbulos também se encontram em grande quantidade no cérebro e lá se envolvem em outras funções celulares como: movimento, fagocitose e transporte axônico. Os alcaloides da vinca influenciam nessas funções, daí a sua neurotoxicidade.

A ação mielossupressora limitada da vincristina a faz um fármaco de escolha para vários esquemas terapêuticos para leucemia e linfoma. A vimblastina não apresenta efeito citotóxico de neurotoxicidade grave e, junto à cisplatina, é utilizada para tratar câncer testicular. Ela também é utilizada para tratar câncer de bexiga, carcinomas testiculares e linfoma de Hodgkin.

O sulfato de vincristina junto com corticoides é o tratamento de escolha para leucemia infantil. Quando a vincristina é associada àantraciclina ou aos agentes alquilantes, são utilizados para o tratamento de sarcomas pediátricos. A vincistina parece ser bem mais tolerada por crianças que por adultos, porém quanto maior as doses, maior a toxicidade, em sua maioria com manifestações neurológicas associadas, embora a administração inicial não deva ter sua dose diminuída. A constipação só se torna um problema em doses superiores a 2 mg/m2, devendo-se administrar laxativos como profilaxia. Em 20% dos pacientes ocorre alopecia reversível. Pode ocorrer também leucopenia moderada.

As epipodofilotoxinas são derivados sintéticos da podofilotoxina, presente na *Podophyllum peltatum* (mandrágora) a qual era utilizada como antiparasitário e antiemético. Os derivados sintéticos são o etoposídeo e o teniposídeo. A vantagem dos dois sobre a podofilotoxina é que, ao ligar-se a tubulina, não interferem na estrutura e função normal dos microtúbulos em concentrações habituais.

As epipodofilotoxinas formam um complexo ternário com a topoisomerase II e o DNA e impedem o reparo da quebra que normalmente ocorre após a ligação da topoisomerase ao DNA, à semelhança do mecanismo de ação das antraciclinas. Há acúmulo de quebras de DNA e consequente morte celular. Nas fases S e G2 do ciclo celular é o momento de maior sensibilidade celular ao etoposídeo.

A leucopenia é o efeito tóxico mais comum relacionado ao etoposídeo. Os sintomas menos frequentes são trombocitopenia, náuseas, vômitos, estomatite e diarreia. A alopecia é comum, mas reversível. Em altas doses do fármaco ou quando a concentração sérica de albumina é baixa, o que torna o fármaco mais livre no plasma, pode haver hepatotoxicidade (CHABNER *et al.*, 2014).

***2.2.4 Agentes variados***

Há alguns tipos de agentes que não se enquadram nas definições anteriores. São eles: 1) Ureia substituída (hidroxiureia); 2) Agentes de diferenciação (tretinoína, trióxido de arsênio), Inibidores da tirosinoquinase (imatinibe); 3) Inibidor do proteossoma (bortezomibe); 4) Modificadores de resposta biológica (interferon-); 5) Imunomoduladores (talidomida); 5) Inibidores do mTOR (*mammalian target of rapamycin*) e 6) Anticorpos monoclonais (CHU, SARTORELLI, 2014).

Esses fármacos são os mais recentes e foram planejados para bloquear as mutações fundamentais que causam cânceres específicos. Os mais importantes são anticorpos monoclonais, cujo papel é atacar antígenos e receptores de superfície celular, ou moléculas pequenas sintéticas que penetram nas células e ligam-se a enzimas críticas. Os anticorpos monoclonais podem transportar toxinas ou radionuclídeos até as células-alvo, sendo altamente específicos (CHABNER *et al*., 2014).

**2.3 Tratamento Quimioterápico dos Tumores do Sistema Nervoso Central**

O primeiro quimioterápico antineoplásico foi desenvolvido a partir do gás mostarda, usado nas duas Guerras Mundiais como arma química. Após a exposição de soldados a este agente, observou-se que eles desenvolveram hipoplasia medular e linfóide, o que levou ao seu uso no tratamento dos linfomas malignos. A partir da publicação, em 1946, dos estudos clínicos feitos com o gás mostarda e das observações sobre os efeitos do ácido fólico em crianças com leucemias, verificou-se avanço crescente da quimioterapia antineoplásica (GEYER AND BERGER, 2005). Atualmente, quimioterápicos mais ativos e menos tóxicos encontram-se disponíveis para uso na prática clínica. Os avanços verificados nas últimas décadas, na área da quimioterapia antineoplásica, têm facilitado consideravelmente a aplicação de outros tipos de tratamento de câncer e permitido maior número de curas (STILLER, 1998).

As drogas usadas no tratamento dos tumores afetam tanto as células dos tecidos normais quanto as células malignas, com maior dano às células neoplásicas do que as normais, devido às diferenças quantitativas entre os processos metabólicos dessas duas populações celulares (HAMMOND, 1996).

Os quimioterápicos atuam sobre as estruturas normais com alta taxa de renovação, como a medula óssea, os pêlos e a mucosa do tubo digestivo. No entanto, como as células normais apresentam um tempo de recuperação previsível, ao contrário das células anaplásicas, é possível que a quimioterapia seja aplicada repetidamente, desde que observado o intervalo de tempo necessário para a recuperação da medula óssea e da mucosa do tubo digestivo. Por este motivo, a quimioterapia é aplicada em ciclos periódicos (KELLIE, 1999).

As drogas mais usadas para o tratamento quimioterápico de tumores do SNC em crianças são agentes alquilantes, como as mostardas nitrogenadas, os compostos de coordenação de platina e as nitrosuréias. Além dessas, produtos naturais como os alcaloides da Vinca e epipodofilotoxinas, como o etoposido, são utilizadas. Um ensaio clínico do Children’s Oncology Group utilizando carboplatina e vincristina em doses relativamente baixas semanais teve seus resultados publicados recentemente (ATER, 2012). A combinação de carboplatina e vincristina em doses semanais mostrou ser bem tolerada e eficaz em adiar a necessidade de radioterapia para pacientes com gliomas de baixo grau primários e recorrentes, com toxicidade baixa a moderada (PACKER *et al*, 1997). Os meduloblastomas têm sido tratados com radioterapia (RT) e quimioterapia (QT) após a cirurgia, com melhor prognóstico devido à terapia combinada. Vários esquemas têm sido propostos, mas todos com doses intensivas de quimioterápicos. O ensaio CCG-9961 mostrou que a combinação de cisplatina, ciclofosfamida, etoposido e vincristina permite reduzir a dose de radioterapia em pacientes com meduloblastoma não metastático, minizando os efeitos colaterais a longo prazo da radiação (PACKER *et al*., 2006). Progressos consideráveis no tratamento dos pacientes com meduloblastoma de alto risco têm sido conseguidos com esquemas de doses intensivas de quimioterapia (GAJJAR, 1999; RUTKOWSKI, 2005). O ensaio clínico fase II COG-A99701 mostrou que o uso de carboplatina diária concomitante com a radioterapia, seguida de uma manutenção com altas doses de ciclofosfamida, permite maior sobrevida em pacientes com meduloblastoma metastático (JAKACKI *et al*., 2012). Tais esquemas intensivos são previsivelmente bem mais tóxicos, e relatos na literatura mostram toxicidade grau 3 ou 4 na maioria dos pacientes, inclusive com óbitos (GEYER *et al,* 2005). Ensaios clínicos têm demonstrado a viabilidade do tratamento de pacientes com gliomas malignos, ependimomas e outros tumores em crianças menores de 3 anos (GEYER *et al,* 2005), usando uma combinação de vincristina, cisplatina, etoposido e ciclofosfamida (VCEC), ou ainda combinando ifosfamida, carboplatina e etoposido (ICE). Infelizmente, o tratamento de pacientes com outros tumores cerebrais malignos tem se mostrado insatisfatório com quimioterapia baseada nas mesmas diretrizes (Gajjar, 2015).

**2.4 Farmacovigilância em Oncologia**

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), reação adversa a medicamento (RAM) é todo efeito prejudicial e indesejado que se apresenta depois da administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade ou com objetivo de modificar uma função biológica. Essa definição inclui doses utilizadas na prática clínica e exclui superdosagem (WHO, 1972). A RAM não inclui só a reação causada durante o uso normal do medicamento, mas também, reações relacionadas com erros de administração e também com usos não aprovados (WHO, 2007). Edwards & Aronson (2000) propuseram alterações na definição de RAM da OMS como reação apreciavelmente danosa ou desagradável resultando de uma intervenção relacionada ao uso de um produto medicinal, que prediga perigo para futuras administrações e justifique prevenção ou tratamento específico, alteração da dose ou a retirada do fármaco. Uma RAM pode ser considerada inesperada quando o efeito não está previsto em literatura.

Os termos reação adversa e efeito adverso são sinônimos, porém uma reação adversa é visto pelo ponto de vista do paciente e um efeito adverso é visto pelo ponto de vista do fármaco. Estes dois termos devem ser distinguidos de evento adverso, que pode ser definido como um resultado prejudicial que ocorre quando o paciente está recebendo um tratamento com um fármaco, porém não necessariamente possui uma relação de causalidade com o tratamento (EDWARDS & ARONSON, 2000).

Segundo a ANVISA, na RDC nº 04 de 2009, são exemplos de eventos adversos: suspeita de reação adversa a medicamento, eventos causados por desvios de qualidade de medicamentos, por uso não aprovado (*off-label*) do medicamento, interações medicamentosas, inefetividade terapêutica total ou parcial, intoxicações medicamentosas, uso abusivo de medicamentos, potenciais ou reais erros de medicação. Evento adverso grave é aquele que resulta em morte, risco de morte, hospitalização ou prolongamento desta, incapacidade persistente, anomalia congênita, eventos clinicamente significantes (necessária intervenção médica), além da suspeita de transmissão de agente infeccioso através do medicamento.

A OMS define efeito colateral como efeitos relacionados às propriedades farmacológicas do fármaco, com a intenção de incluir efeitos que, mesmo não sendo o principal alvo da terapia, podem ser mais benéficos que danosos. Podem também ocorrer por mecanismos diferentes do terapêutico, sendo dose-dependente ou não (STEPHENS, 1998 apud EDWARDS & ARONSON, 2000).

Segundo Edwards & Aronson (2000), efeito tóxico pode ser definido como reação exagerada do efeito terapêutico, utilizando o mesmo mecanismo de ação, que raramente ocorrem com administração de doses terapêuticas usuais, ou seja, é sempre dose-dependente.

**1.3 Classificação das RAMs**

As reações adversas podem ser classificadas em três grupos, tipos A, B, C e D. As reações tipo A são as reações previsíveis, geralmente relacionadas às propriedades farmacológicas do fármaco e à dose utilizada, além de possuir uma relação temporal entre exposição e efeito, sendo mais frequentes e severas quanto maior for a dose utilizada. São relativamente simples de serem estudadas, pois podem ser reproduzidas em testes *in vitro* ou *in vivo*. A reação pode vir a se instalar após uso prolongado da droga (carcinogenicidade, teratogenicidade) – isso ocorre, principalmente, em indivíduos com maior susceptibilidade, como determinados segmentos da população (crianças e idosos), polimedicados (interações medicamentosas) e indivíduos em estados fisiológicos especiais (insuficiência renal, gravidez e lactação). São exemplos deste tipo de reação: overdose, efeitos colaterais, efeitos secundários e interações medicamentosas (RAWLINS, 1991; ROYER, 1997).

As reações tipo B, imprevisíveis ou de hipersensibilidade, relacionam-se a características do paciente, sendo agudas, inesperadas e podem ser severas, tendo pouca ou nenhuma relação com a dose ingerida. São divididas em: intolerância a drogas, idiossincrasia, alergia a fármacos e reações pseudoalérgicas ou anafilactóides. Podem ser ou não de origem imunológica (alergia) e geralmente iniciam-se com a sensibilização ao fármaco em questão, em pacientes cuja susceptibilidade se desconhece. As reações alérgicas a fármacos são divididas, de acordo com o mecanismo de ação, em imediatas, geralmente mediadas por IgE, que iniciam em menos de uma hora (urticaria, angioedema, broncoespasmo ou anafilaxia); ou tardias, mediadas por células-T, variando de uma hora a dias após a última ingestão do medicamento (PICHLER, 2003). Estas reações tardias podem ser bastante severas, como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica, além de afetar órgãos internos, causando nefrite, hepatite, pneumonite e citopenias (DEMOLY, 2014; HUSAIN, 2013). São denominadas idiossincráticas, pois são raras e inesperadas, possuem causa e mecanismo desconhecido, não se relacionam com a dose ingerida e são de difícil estudo, pois não são reproduzíveis em testes laboratoriais – apesar de possuir relação temporal exposição/efeito. Intolerância metabólica à determinada droga se deve a uma resposta exagerada a uma dose usual, que pode ser explicada por um metabolismo lento da mesma (RAWLINS, 1991; MEYBOOM, 2000). O diagnóstico de reações tipo B é geralmente feito através dos dados clínicos do paciente, determinando uma relação de causalidade, além de diagnósticos laboratoriais, para o caso das alergias, como testes cutâneos seguidos pelo teste de provocação, se indicado e não houver contraindicações, podendo ser realizados apenas após algum tempo da exposição ao fármaco, sabendo-se dos riscos de reexposição (BROCKOW, 2013; BARBAUD, 2001; POREBSKI, 2011).

As reações tipo C são reações relacionadas à adaptação do organismo, consideradas de longo prazo, como tolerância, efeito rebote, dependência, etc. A UMC/OMS (2002) define estas reações como situações nas quais a utilização do medicamento aumenta a frequência de uma doença “espontânea”, como tumores malignos. Porém, geralmente não possui sequencia cronológica com a administração do fármaco, sendo difícil provar a relação com este.

As reações tipo D são caracterizadas por ocorrerem algum tempo depois da administração (do inglês, delayed, que significa atrasadas), podem ser divididas em reações tardias e efeitos de retirada do fármaco. Pode-se citar teratogenicidade, carcinogenicidade e defeitos reprodutivos ou esterilidade (ROYER, 1997; EDWARDS & ARONSON, 2000)

Também considerado um problema relacionado a fármacos, a inefetividade terapêutica pode ser relacionada ou não à dose utilizada e, quando inesperada, pode ser relacionada a uso inapropriado, interação medicamentosa, insensibilidade do paciente à droga, desenvolvimento de tolerância ou produto falsificado. Quanto ao uso inapropriado, pode ser causado por uma atitude equivocada do paciente, uso *off-label* do fármaco ou erro de administração (WHO, 1999; CONROY, 2000; KOHN, 1999).

Erros de medicação são considerados eventos adversos, definidos por qualquer evento prevenível que pode levar a um uso inapropriado do fármaco ou dano ao paciente, ocorrido enquanto o fármaco está sob controle de um profissional de saúde, paciente ou consumidor (NEBEKER et al., 2004). Segundo Bates (1996 apud NEBEKER et al., 2004), apenas 1% dos erros de medicação causam danos aos pacientes. Alguns poderiam causar dano, porém são interceptados antes de chegar ao paciente, sendo chamados de *near misses* ou potenciais eventos adversos relacionados a drogas (SCHAAF et al., 1991 apud NEBEKER et al., 2004).

Quando o médico falha no reconhecimento dos eventos adversos relacionados a drogas, pode tratar a reação inapropriadamente, como um novo sintoma da doença, sendo que ao utilizar outros fármacos para tratar as reações causadas pelo fármaco principal, expõe-se o paciente a mais riscos de ocorrência de novos eventos adversos. O ideal, em casos de reações, não suportáveis ou graves é, se possível, a descontinuação da terapêutica inicial (EVANS et al., 1992; NEBEKER et al., 2004).

A determinação da causalidade de uma reação adversa é feita a partir do relato de caso, que ajuda o clínico a determinar a probabilidade da reação ter sido causada por determinada droga e se é seguro reintroduzir o tratamento, utilizando os seguintes parâmetros: associação temporal ou espacial entre a administração da droga e o evento, farmacologia da droga (natureza e frequência dos efeitos adversos), sinais clínicos e sintomas plausíveis com o mecanismo de ação da molécula, patologias existentes e testes laboratoriais, além da probabilidade ou exclusão de outras possíveis causas (UMC/WHO, 2005, NAGAO-DIAS, 2009).

O paciente responde a perguntas do clínico, como: qual o nome exato do medicamento ingerido, há quanto tempo a reação ocorreu, quais os sistemas do organismo estiveram envolvidos na reação e suas características, em que momento do tratamento a reação iniciou, indicação para a qual a terapêutica foi prescrita (doença de base), se estava tomando outros medicamentos simultaneamente, o tratamento indicado para cessar a reação, se o paciente ingeriu o mesmo medicamento ou outro causando reação cruzada, se o paciente foi exposto ao mesmo medicamento ou similar após a reação, se houve sintomas semelhantes enquanto não estava em tratamento e se o paciente possui alguma condição de base que favoreça o aparecimento de reações a determinados medicamentos, a fim de construir um histórico e facilitar o diagnóstico correto (KHAN, 2010).

As reações adversas também podem ser classificadas de acordo com relação de causalidade com a terapêutica: *certa ou definitiva*, quando houver relação temporal plausível, não puder ser explicada por outras drogas ou doenças, houver boa resposta à retirada da droga, for descrita pela farmacologia do fármaco, se necessário, utilizando testes positivos de reexposição; *provável*, quando houver relação temporal aceitável, baixa probabilidade de ser causada por outras drogas ou doenças, recuperação aceitável após a suspensão, não sendo requerido teste de reexposição; *possível*, quando houver relação temporal aceitável, houver a possibilidade de ser explicada por outras drogas ou doenças e não houver informações sobre a resposta à retirada da droga; *improvável*, quando a relação tempo de administração/aparecimento do efeito tornar improvável que a droga seja a causadora ou outras doenças e drogas puderem explicar o efeito; *condicional*, quando forem necessárias maiores informações para avaliar o nexo de causalidade ou quando estiver em processo de avaliação; e *não classificável*, quando o relato de caso for sugestivo de reação adversa, mas as informações são insuficientes ou contraditórias e não podem ser complementadas ou confirmadas no momento (UMC/WHO, 2005, NAGAO-DIAS, 2009).

Uma droga pode ser atribuída como contribuinte para um evento adverso quando, não sendo administrada, o evento não acontece, acontece mais tardiamente do que durante a administração, ou acontece de maneira menos severa (NEBEKER et al., 2004).

***1.3.1 Alergia a Fármacos***

As drogas com maior probabilidade de causar reações alérgicas são os antimicrobianos (em especial b-lactâmicos, cefalosporinas e carbapenens, ocorrendo reação cruzada; e sulfonamidas), anestésicos locais, radiocontrastes para exames de imagem, inibidores da ECA (causam tosse e angioedema), anticonvulsivantes (principalmente fenitoína, fenobarbital e carbamazepina), antirretrovirais (como o abacavir, que causa reações em indivíduos geneticamente predispostos), antiinflamatórios não-esteroidais (principalmente ácido acetilsalicílico), insulina e protamina, heparina e agentes quimioterápicos. Foram reportadas reações adversas para todos os quimioterápicos utilizados na prática clínica, porém, são mais comumente causadas pelos taxanos, compostos de platina, asparaginases e epipodofilotoxinas.

As reações mais comuns causadas por agentes quimioterápicos são eritema, prurido, hipertensão, taquicardia e broncoespasmo, possivelmente mediadas por mecanismo imunológico de hipersensibilidade imediata, pela degranulação direta de mastócitos, não necessitando de sensibilização (GRUCHALLA, 2003).

Nas reações adversas ao paclitaxel, a causa mais provável é o excipiente Cremophor EL, um tensoativo não-iônico derivado do óleo de rícino, que sabidamente causa hipertensão e liberação de histamina em cães, caracterizando evento adverso, por ser relacionado a um excipiente (LORENZ, 1977). No caso do docetaxel, a sua alta taxa de reações adversas não se relaciona ao excipiente, que está ausente, mas provavelmente ao próprio princípio ativo. Para administração de taxanos, é realizada profilaxia para diminuir os efeitos, utilizando anti-histamínicos e corticosteroides – em pacientes que apresentam reação apesar da profilaxia, é necessário o procedimento de dessensibilização (CASTELLS, 2008).

Os procedimentos utilizados para diminuir a severidade das reações ou inibir seu aparecimento são a *indução de tolerância*, que gera tolerância temporária à droga para que possa ser administrada com segurança e o *protocolo graded challenge*, que avalia se o paciente é alérgico àquela droga, administrando quantidades crescentes da droga, baseando-se no conceito que doses menores geram reações mais leves e mais fáceis de tratar – após este procedimento concluído e o tratamento realizado com sucesso, outras administrações, quando necessário, poderão ser feitas sem dificuldade. A dessensibilização é utilizada quando o paciente é sabidamente alérgico e, após o procedimento, apresenta pouca ou nenhuma reação à droga. Recentemente, o termo *indução de tolerância* tem sido usado para designar além dessensibilização mediada por IgE, outros tipos de mecanismos de dessensibilização. Os procedimentos mostram-se seguros e bem sucedidos para a maioria dos quimioterápicos (KHAN, 2010, SOLENSKY, 2010, CASTELLS, 2008).

Os excipientes com maior possibilidade de causar eventos adversas são os conservantes metil- e propilparabeno (dermatite), conservante benzoato de sódio (anafilaxia e erupções cutâneas), conservante álcool benzílico (dermatite, angioedema, náusea), conservante e tensoativo cloreto de benzalcônio (anafilaxia), corante amarelo tartrazina (anafilaxia e dermatite), antioxidantes sulfitos (dispneia, tontura, alterações na frequência cardíaca, etc.), edulcorante e umectante sorbitol (diarreia osmótica), edulcorante e diluente lactose (diarreia em intolerantes), dentre outros (BUCK, 1996 apud CEFACE/UFC, 2014).

Os compostos de platina necessitam de vários ciclos de administração para o aparecimento das reações anafiláticas de mecanismo imunológico, sendo utilizados os testes cutâneos para o diagnóstico, cujo resultado negativo possui alto valor preditivo negativo. (CHUNG, 2008; MARKMAN, 2000; ZANOTTI, 2001; ROSE, 1998).

No caso das asparaginases, proteases polipeptídicas derivadas da E. coli que depletam o aminoácido asparagina da célula tumoral, podem causar reações anafilactóides, às vezes necessitando de várias exposições para o estabelecimento dos sintomas (sensibilização) e aparecimento de anticorpos antiasparaginase. Por isso, são realizados testes cutâneos antes da primeira administração e antes da próxima, quando do intervalo maior que uma semana entre as doses (WOO, 1998; ZANOTTI, 2001).

As epipodofilotoxinas, teniposideo e etoposideo, comumente causam reações como febre, calafrios, hipotensão, dispneia e broncoespasmo, alguns sintomas já aparecendo com a primeira dose, portanto desconhece-se o mecanismo da reação. Não há protocolos padrão de profilaxia, assim, menos da metade dos pacientes que sofreram a reação são capazes de tolerar a continuidade do tratamento (ZANOTTI, 2001; KELLIE, 1991).

**1.4 Fatores que Influenciam o Aparecimento de Eventos Adversos**

No momento em que um novo medicamento é lançado no mercado, cerca de 1500 pacientes já devem ter sido expostos a ele, sendo então possível avaliar apenas as reações que ocorrem em uma frequência maior que 1 para 500 pacientes no momento do licenciamento do fármaco. Neste ponto, a maioria das drogas terão sido testadas para segurança a curto prazo e em um pequeno número de indivíduos selecionados para as diversas fases dos testes clínicos (ANDRADE, 2007).

Os fatores que afetam o aparecimento de eventos adversos são múltiplos, envolvendo variações genéticas do paciente e fatores ambientais, como doenças preexistentes e o uso de outras drogas para o tratamento de outras doenças. Sendo assim, os fatores clássicos predisponentes são dose administrada, formulação do medicamento (excipientes e via de administração), anormalidades na farmacocinética ou farmacodinâmica e interações medicamentosas (KITTERINGHAM et al., 1994).

Os fármacos com alta probabilidade de causar reações adversas devem ser monitorados baseado nas características individuais do paciente e da administração do mesmo. Um método efetivo de prevenção de reações adversas deve envolver a prescrição e a monitorização da terapêutica, como adesão do paciente e efeito da droga no organismo (EVANS, 2005).

Idosos e crianças são mais vulneráveis a apresentar reações devido à falta de estudos clínicos nesses pacientes, além das variações na absorção e metabolismo das drogas de acordo com a idade. Os idosos geralmente possuem mais de uma condição preexistente para as quais ele necessita tratamento, além de possuírem uma diminuída capacidade de metabolizar e eliminar as drogas, aumentando o efeito tóxico (DEBELLIS, 2003; BATES, 2001). Nesses pacientes, a capacidade do fígado e rins de metabolizar e excretar as drogas diminui, além da diminuição de sua água corporal e aumento do percentual de gordura, o que afeta tanto fármacos hidrossolúveis como lipossolúveis (HAJAR, 2003). Os neonatos, por sua vez, possuem seus sistemas ainda em desenvolvimento, além de baixa porcentagem de gordura corporal, o que afeta a concentração de drogas lipossolúveis (ALOMAR, 2013; IBÁÑEZ, et al., 2009).

As diferenças entre mulher e homem também afetam a maneira com que as drogas agem no organismo, além das diferenças biológicas, há também as psicológicas, sociais, comportamentais e culturais (MEYER, 2009). Mulheres possuem tamanho corporal menor e maior percentual de gordura, diferente motilidade gástrica e menor taxa de filtração glomerular, além de maior atividade da enzima microssomal CYP3A4 (OFOTOKUN and POMEROY, 2003; EL-ERAKY and THOMAS, 2003). Após a menopausa, quando todas as diferenças hormonais acabam, as mulheres ainda têm 10-20% a mais de visita a médicos que os homens, pois detectam e relatam sintomas com maior frequência, porém os homens possuem maior taxa de hospitalização (ENSOM, 2000; AHMED et al., 2009).

Na gravidez, além de a mãe ser mais afetada por fármacos ingeridos, o feto também o é. Além das mudanças psicológicas na gestante, aumentam seu volume sanguíneo total e de líquido extravascular (diminuição da concentração das drogas no plasma), taxa de filtração glomerular, débito cardíaco e frequência cardíaca; porém diminuem sua motilidade, acidez e tônus do trato gastrointestinal, o que interfere na absorção das drogas (DUNCOMBE, et al., 2008).

O feto, por outro lado, tem tamanho reduzido, poucas proteínas plasmáticas e pouca capacidade de metabolismo e excreção (BRUNDAGE, 2002). Algumas drogas podem afetar o desenvolvimento do feto, como as teratogênicas, que afetam o primeiro trimestre de gestação, quando os órgãos não estão formados – já as drogas ingeridas no segundo e terceiro trimestre manifestam seus efeitos após o nascimento, como retardo no crescimento, problemas respiratórios, infecções ou sangramentos (HOLMES et al., 2001; MELONI et al., 2009).

Os indivíduos polimedicados são muito susceptíveis a sofrer os efeitos de interações medicamentosas, sinergismo entre drogas (aumento do efeito, com possível toxicidade), indução ou inibição enzimática, antagonismo de mecanismos de ação, suspensão de determinada terapia, mudanças nas doses por conta própria e esquecimento de doses. Sintomas como constipação, diarreia, cansaço, fraqueza, eritemas cutâneos, quedas e ansiedade podem confundir o clínico, por serem sintomas de outras doenças ou da própria polimedicação (CHANG, 2012, WILDINSON et al., 2010). Os horários de tomada dos medicamentos também influencia na sua ação, como esofagite causada por bisfosfonatos tomados à noite e maior efeito antiplaquetário do AAS se tomado à noite (HERMIDA et al., 2005).

O uso *off-label* de fármacos caracteriza uso para uma indicação não descrita na bula ou não aprovado pela agência regulatória (FDA, ANVISA), mas reconhecido na opinião de grupos de alto prestígio profissional, baseadas no conhecimento do medicamento, na literatura específica e em práticas atualizadas de prescrição e utilização (OPAS, 2011).

Outros fatores, como insuficiência renal, peso e distribuição da gordura corporal, diferenças genéticas entre as etnias, outras doenças preexistentes, alcoolismo e fumo podem afetar como os fármacos são absorvidos e metabolizados, diminuindo a eficácia ou aumentando os efeitos tóxicos (ALOMAR, 2013).

**1.5 Farmacovigilância**

Laporte e Carné (1993) definem farmacovigilância como o conjunto de atividades desenvolvidas para identificar e avaliar os efeitos agudos e crônicos da terapia farmacológica na população ou subgrupos expostos a um tratamento específico. Em 2002, a OMS ampliou o conceito de farmacovigilância para “ciência e atividades relacionadas à detecção, avaliação, conhecimento e prevenção dos efeitos adversos de qualquer problema relacionado a medicamentos” (WHO, 2002).

É a ciência reaponsável pela avaliação dos eventos adversos, interações medicamentosas, inefetividade, uso inapropriado, falsificação, dependência ou intoxicação por medicamento (MOTA et al., 2010).

O estudo dos eventos adversos é de grande importância pois, além de implicarem em sofrimento e desconforto para os pacientes e poderem levá-los à morte, as RAMs representam uma parcela importante dos gastos com saúde (PEARSON et al., 1994). As RAMs constituem ainda importantes indicadores de risco, cuja frequência pode determinar ações preventivas de grande impacto, dada à universalidade do uso de medicamentos e a globalidade do mercado farmacêutico.

A notificação de eventos adversos relacionados a drogas recentes no mercado às autoridades competentes deve conter informações como nome do princípio ativo, posologia e dose (quando dose-dependente), avaliação da causalidade, descrição dos eventos e fatores ou outros fármacos contribuintes. Para drogas já comercializadas as agências regulatórias esperam notificação de reações adversas graves e inesperadas (NEBEKER et al., 2004).

Os agentes antineoplásicos possuem uma estreita janela terapêutica e alta toxicidade, sendo indispensável à farmacovigilância associada à oncologia. A oncofarmacovigilância foi, então, desenvolvida como um subgrupo da farmacovigilância para monitorar reações adversas a medicamentos, principalmente dos antineoplásicos citotóxicos. Tais reações adversas podem ser assistidas pela equipe multidisciplinar (VISACRI *et al*., 2014).

Uma terapêutica farmacológica pediátrica é, geralmente, baseada na extrapolação de dados conseguidos em estudos realizados em adultos e que foram devidamente aprovados para a aquisição do registro do medicamento, no entanto, isso pode comprometer a segurança e os resultados dos tratamentos em pediatria. Devido aos parâmetros fisiológicos e farmacocinéticos peculiares, crianças tornam-se mais susceptíveis aos efeitos tóxicos da terapia farmacológica. Uma RAM é mais fácil ocorrer em pacientes que utilizam vários medicamentos, e também ao uso de medicamentos não licenciados para uso pediátrico e o uso diferente das especificações de registro (*off label*). As RAMs prolongam a internação/permanência de pacientes pediátricos em hospitais (SANTOS, COELHO, 2004; DOS SANTOS *et al.,* 2009).

Desta forma, fica evidente a importância do esclarecimento ao paciente das RAMs por parte dos farmacêuticos e a necessidade crescente da farmacovigilância por parte da equipe de farmacêuticos clínicos e hospitalares, cuja demanda está crescendo a cada dia, não só a nível hospitalar quanto na atenção básica à saúde. Os farmacêuticos clínicos devem estar preparados para às notificações das RAMs, daí a importância cada vez maior destes profissionais serem inseridos no contexto da oncofarmacovigilância pois a detecção de RAMs e seu diagnóstico diferencial dependem da presença e do grau de atenção do profissional farmacêutico para o problema.

Crianças apresentam características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que se modificam ao longo do seu desenvolvimento, tornando-as especialmente vulneráveis quanto à utilização de medicamentos (MEINERS e BERGSTEN-MENDES, 2002; KIMLAND et al, 2007; SANTOS et al, 2008).

A imaturidade fisiológica, especialmente no primeiro ano de vida, o uso de polifarmácia, o tempo de internação hospitalar, o uso de fármacos sem aprovação ou estudos clínicos com evidências clínicas deficientes, sendo prescritos fora das indicações aprovadas, entre outros, são fatores de risco que predispõem o desencadeamento de RAM em crianças (JONVILLE-BÉRA et al, 2002; SANTOS e COELHO, 2004; FATTAHI et al, 2005; DELL AERA et al, 2007; OMS, 2007).

**1.7 Eventos Adversos em Quimioterapia**

As principais finalidades da quimioterapia são 1) cura, 2) redução do tamanho do tumor e 3) prolongação da vida. O objetivo da quimioterapia é, portanto, matar as células que originaram o tumor. Mas, mesmo que 99,9% das células tumorais sejam mortas, há a possibilidade das remanescentes sobreviverem tornando-se resistentes ou inacessíveis aos fármacos quimioterápicos, principalmente se as células tumorais já se espalharam pelo organismo.

A história dos fármacos anticâncer permeia a descoberta de produtos naturais ou *screening* de substâncias sintéticas. Entre as décadas de 1950-70, os primeiros quimioterápicos tinham suas ações baseadas na interrupção da mitose da célula tumoral, interagindo com o DNA tumoral, inibindo a síntese de novo material genético, causando dano irreparável à mesma (HOLLINGER, 2003).

REFERÊNCIAS INCLUÍDAS POR MIM (Em ordem de inclusão).

BRASIL. Ministério da Saúde. Mensagem aos Médicos. Câncer Fundamentos. Brasília: Secretaria de Assistência Médica-Divisão Nacional de Câncer, 1971. p.7-47.

ALMEIDA V.L., LEITÃO A., REINA L.C.B., MONTANARI C.A., DONNICI C.L. Câncer e Agentes Antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. Quim Nova. 2005; 28(1):118-29.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **O que é câncer**. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>>. Acesso em: 15 jan. 2016.

WHO. World Health Organization. **Cancer.** Fact sheet. N°297. Updated February 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em: 15 jan. 2016.

INCA. Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente. Instituto Nacional de Câncer, Instituto Ronald Mcdonald. – Rio de Janeiro: INCA, 2009. 114 p. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer.

POLLOCK, B. H.; KNUDSON JUNIOR, A. G. Preventing cancer in adulthood: advice for the pediatrician. In: PIZZO, P. A.; POPLACK, D. G. Principles and practice of pediatric oncology. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins, 2006.

MALOGOLOWKIN, M. H. *et al.* Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspect cancer. In: PIZZO, P. A.; POPLACK, D. G. Principles and practice of pediatric oncology. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins; 2006.

CAMARGO, B.; SANTOS, M. O.; REBELO, M. S. *et al*. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. **Int J Cancer**. 126: 715–720, 2010.

INCA, 2008 – Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer da criança e adolescente no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional e de Mortalidade. Rio de Janeiro: INCA; 2008.

INCA, 2010 – Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional, vol.4. Rio de Janeiro: INCA; 2010.

STELIAROVA-FOUCHER, E.; STILLER, C.; LACOUR, B.; KAATSCH, P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. Cancer. 2005 Apr 1;103(7):1457-67.

CBTRUS (2012). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008 (March 23, 2012 Revision). Source: Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL. website: [www.cbtrus.org](http://www.cbtrus.org)

Gan, G. & Haas-Kogan, D. Low-Grade Gliomas, *in* Gupta, N., Banerjee, A., Haas-Kogan, D [Editors]. Pediatric CNS Tumors, Pediatric Oncology [Series], 2010, Springer Berlin Heidelberg, pages 1-35.

Partap, S. & Fisher, PG. Embryonal Tumors, *in* Gupta, N., Banerjee, A., Haas-Kogan, D [Editors]. Pediatric CNS Tumors, Pediatric Oncology [Series], 2010, Springer Berlin Heidelberg, pages 89-114.

NEAL AND HOSKIN, 2009

FLORES, L. E.; WILLIAMS, D. L.; BELL, B. A.; O'BRIEN, M.; RAGAB, A. H. Delay in the diagnosis of pediatric brain tumors. American Journal of Diseases of Children, v. 140, n. 7, p. 684-686, jul. 1986.

INCA, 2009. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente. / Instituto Nacional de Câncer, Instituto Ronald Mcdonald. – Rio de Janeiro: INCA, 2009. 114 p.

BLANEY SM, KUN LE, HUNTER J, RORKE-ADAMS LB, LAU C, STROTHER D, et al. Tumors of the Central Nervous System. In: PIZZO PA, POPLACK DG, editors. Principles & Practice of Pediatric Oncology, 5th edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2006.

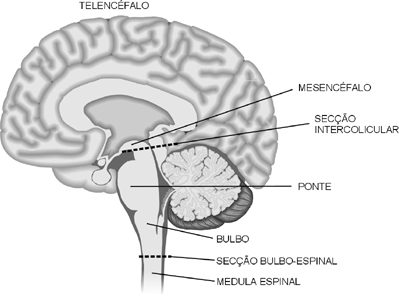
[COYLE B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Coyle%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26517917), [KESSLER M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kessler%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26517917), [SABNIS DH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sabnis%20DH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26517917), [KERR ID](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kerr%20ID%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26517917). **ABCB1 in children's brain tumours.** [Biochem Soc Trans.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26517917" \o "Biochemical Society transactions.) 2015 Oct 1;43(5):1018-22.**.**

**CLASSES DE FARMACOS QUIMIOTERÁPICOS**

Brunton, Chabner e Knollmann (2014).

Chabner, 2014.

**Tenda do cerebelo**: projeta-se para diante como um septo transversal entre os lobos occipitais e o cerebelo. A tenda do cerebelo separa a fossa posterior da fossa média do crânio, dividindo a cavidade craniana em um compartimento superior, ou **supratentorial,** e outro inferior, ou i**nfratentorial**. A borda anterior livre da tenda do cerebelo, denominada incisura da tenda, ajusta-se ao mesencéfalo.



A **Paraparesia** é a perda parcial das funções motoras dos membros inferiores ou superiores. Difere de paraplegia que é a paralisia completa dos membros inferiores ou superiores.