

HOSPITAL EVANGÉLICO DE CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM

HECI

FARMÁCIA

GRACIANY POGIAN

**INFUSÃO DE QUIMIOTERÁPICOS: IMPLANTAÇÃO DE UM
MANUAL EM UMA UNIDADE DE QUIMIOTERAPIA**

Cachoeiro de Itapemirim

2019

GRACIANY POGIAN

**INFUSÃO DE QUIMIOTERÁPICOS: IMPLANTAÇÃO DE UM MANUAL
EM UMA UNIDADE DE QUIMIOTERAPIA**

Trabalho de Conclusão de Curso vinculado ao Programa de Pós – Graduação em Residência Multidisciplinar do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Farmácia Atenção ao Câncer.

Orientador: Gustavo Zigoni de Oliveira Ribeiro

Cachoeiro de Itapemirim

2019

GRACIANY POGIAN

**INFUSÃO DE QUIMIOTERÁPICOS: IMPLANTAÇÃO DE UM MANUAL EM UMA
UNIDADE DE QUIMIOTERAPIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim - HECl, como requisito para a obtenção do título de Especialista em Farmácia Atenção ao Câncer.

COMISSÃO EXAMINADORA:

**Magno Rodrigues Berçacola – Farmacêutico do serviço de Oncologia
Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – HECl**

**Ricardo Benincá Pupim – Especialista em Farmácia Oncológica
Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – HECl
Preceptor Co- orientador**

**Ms. Enf. Gustavo Zigoni de Oliveira Ribeiro – Mestre em Administração de
Empresas Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – HECl
Preceptor Orientador – Presidente da Banca Examinadora**

Cachoeiro de Itapemirim, quatro de fevereiro de dois mil e dezenove

INFUSÃO DE QUIMIOTERÁPICOS: IMPLANTAÇÃO DE UM MANUAL EM UMA UNIDADE DE QUIMIOTERAPIA

INFUSION OF CHEMOTHERAPICS: IMPLANTATION OF A MANUAL IN A CHEMOTHERAPY UNIT

POGIAN, Graciany¹
RIBEIRO, Gustavo Zigoni de Oliveira²
PUPIM, Ricardo Benincá³

RESUMO

Câncer pode ser definido como um grupo de mais de 100 doenças que apresentam como característica o crescimento desordenado de células, as quais invadem os tecidos e órgãos, podendo ainda se dissipar para outras regiões do corpo, originado as metástases. O tratamento oncológico pode ser realizado seguindo diversas modalidades terapêuticas, no qual, o tratamento quimioterápico atualmente constitui a modalidade de cura mais elevada. Geralmente, os pacientes portadores de neoplasias utilizam um grande número de medicamentos, acarretando maior probabilidade de se ocorrer uma interação medicamentosa. O aparecimento dessas interações pode ser influenciado pela ordem em que os medicamentos são infundidos. Dessa forma, o presente estudo objetiva a criação e a implantação de um Manual de Ordem de Infusão de Quimioterápicos em uma unidade de quimioterapia.

Palavras-Chave: Quimioterapia; Ordem de infusão; Administração de antineoplásicos.

ABSTRACT

Cancer can be defined as a group of more than 100 diseases that present as characteristic the disorderly growth of cells, which invade tissues and organs, and may still dissipate to other regions of the body, originating the metastases. Oncologic treatment can be performed following several therapeutic modalities, in which the chemotherapy treatment currently constitutes the highest cure modality. Generally, patients with neoplasm's use a large number of medications, leading to a higher probability of a drug interaction occurring. The appearance of these interactions may be influenced by the order in which the medications are infused. Thus, the present study aims to create and implement a Manual of order of infusion of chemotherapeutic agents in a chemotherapy unit.

Keywords: Chemotherapy; Order of infusion; Administration of antineoplastic agents.¹

¹Residente do Programa de Residência de Atenção ao Câncer do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – HECl, gracianypogian@gmail.com.

²Orientador: Enf. Ms. Em Administração de Empresas, Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – HECl, gustavo.zigoni@gmail.com.

³Co-orientador: Farm. Esp. em Farmácia Oncológica, Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – HECl, ricardopupim@yahoo.com.br.

Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – HECl, Espírito Santo
Cachoeiro de Itapemirim – ES, fevereiro de 2019.

1- INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (2018), câncer pode ser definido como um grupo de mais de 100 doenças que apresentam como característica o crescimento desordenado de células, as quais invadem os tecidos e órgãos, podendo ainda se dissipar para outras regiões do corpo, originando as metástases. Diversos fatores podem originar uma célula cancerígena, tais como fatores biológicos (genéticos, microbiológicos), fatores químicos (exposição a agentes carcinogênicos) e físicos (radiações ionizantes, agentes mecânicos).

O tratamento oncológico pode ser realizado seguindo diversas modalidades terapêuticas – cirurgia, radioterapia e quimioterapia – onde, o tratamento quimioterápico atualmente constitui a modalidade que possui incidência de cura mais elevada, além de colaborar para o aumento da sobrevivência dos portadores de câncer (BONASSA, 2005; TADOKORO, *et.al.* 2000 *apud* DE ANDRADE & DA SILVA, 2007). A quimioterapia consiste em uma terapia sistêmica, onde se utiliza agentes químicos que interferem no processo de crescimento e divisão do ciclo celular, podendo ser empregada por inúmeras vias – intramuscular, subcutânea, intravenosa, intra-arterial, intratecal, intraperitoneal, intravesical e aplicação tópica, consistindo a via intravenosa a mais utilizada – e ainda utilizando agentes químicos isolados (monoterapia) ou em combinação (poliquimioterapia) (BONASSA, 2005; TADOKORO, *et.al.*, 2000 *apud* DE ANDRADE & DA SILVA, 2007; BERTOLAZZI, *et.al.*, 2015).

Poliquimioterapia é o termo utilizado para designar uma combinação de dois ou mais fármacos quimioterápicos, baseando no conceito de sinergismo de ação,

possuindo como objetivo atingir populações celulares em diferentes fases do ciclo celular, utilizar a ação sinérgica das drogas, diminuir o desenvolvimento de resistência às drogas e promover maior resposta ao tratamento, possibilitando a utilização de doses menores dos medicamentos, no entanto, por mais que seja eficaz a utilização de mais de um antineoplásico, torna-se necessário empregar o uso de diversos outros fármacos, principalmente como terapia de suporte (medicamentos antimicrobianos, antieméticos, analgésicos, entre outros) (KREMER, 2015).

Dessa forma, o fato dos pacientes portadores de neoplasias geralmente utilizarem grande número de medicamentos acarreta o aumento da probabilidade de se ocorrer uma interação medicamentosa (RIECHELMANN, 2010; DA SILVA, 2016). Assim, interação medicamentosa (IM) é definida como um evento farmacológico que acontece quando os efeitos de um medicamento são afetados pela administração simultânea de outro medicamento, nutriente, álcool ou algum outro agente químico (PIRAN; HEINECK, 2011).

Quando há a administração em conjunto de dois ou mais medicamentos em um paciente, esses fármacos podem agir de forma independente, ou ainda, interagirem entre si, causando um aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou tóxico, todavia, existem interações que acarretam efeito benéfico, fato que justifica a prescrição simultânea de alguns fármacos (JACOMINI & DA SILVA, 2011). Segundo Da Silva (2016), a ocorrência de IM's durante a terapia com antineoplásicos pode ser favorecida devido alguns fatores, sejam eles relacionados com o medicamento ou com o paciente.

Nesse contexto, o aparecimento dessas interações medicamentosas pode ser influenciado pela ordem em que os medicamentos são infundidos, todavia, algumas

interações decorrentes de possíveis falhas relacionadas à ordem da infusão de medicamentos consistem em reações não muito valorizadas, mas que podem apresentar grande influência na terapia dos pacientes (MOTA & AOQUI, 2013; NARDIN & CAÇÃO, 2017).

Uma importante ferramenta para minimizar o aparecimento das interações medicamentosas e promover maior qualidade na farmacoterapia do paciente consiste na atuação do profissional farmacêutico (EDUARDO; DIAS; DOS SANTOS, 2012). Uma das principais atividades do farmacêutico clínico em oncologia consiste na análise da prescrição médica, sendo possível verificar a dose dos medicamentos, diluição, tempo de infusão, via e frequência de administração e ainda, analisar a existência de compatibilidade e interações (FERRACINI; FILHO, 2012 *apud* FENGLER; SPANEVELLO; MOREIRA, 2014).

De acordo com a RDC 565/12, cabe ao farmacêutico proceder à manipulação dos antineoplásicos segundo prescrição médica, de acordo com a descrição na literatura, garantindo que a preparação seja realizada em ambientes e condições assépticas, e obedecendo a critérios internacionais de segurança (BRASIL, 2012). A terapia antineoplásica manipulada deve apresentar um rótulo com diversas identificações - nome do paciente, n.º do leito e registro hospitalar, composição qualitativa e quantitativa dos componentes, volume total, data e hora da manipulação, cuidados na administração, prazo de validade, condições de temperatura para conservação e transporte, identificação do responsável pela manipulação, com o registro do conselho profissional - cabendo ao farmacêutico preencher este rótulo e

propor as recomendações ideais para a garantia da estabilidade e administração do medicamento quimioterápico.

Contudo, informações acerca da sequência de administração ideal para os protocolos utilizados em quimioterapia ainda são escassas, sendo difícil encontrar uma fonte única que reúna esse conteúdo (MOTA & AOQUI, 2013; RODRIGUES, 2015). Dessa forma, devido à dificuldade de se obter informações compiladas em uma só bibliografia e considerando a necessidade de se realizar a infusão de medicamentos na ordem adequada para promover a garantia e o monitoramento das reações adversas nos pacientes que realizam quimioterapia no em um hospital da região sul do estado do Espírito Santo - ES, o presente estudo objetiva a criação e a implantação de um Manual de Ordem de Infusão de Quimioterápicos, a fim de proporcionar um atendimento mais uniforme.

2- METODOLOGIA

Foi realizado um estudo empregando-se como metodologia uma revisão bibliográfica de caráter descritivo, tendo como finalidade a implantação do Manual de Ordem de Infusão de Quimioterápicos constituintes de 68 protocolos terapêuticos utilizados no setor de quimioterapia do hospital da região sul do ES. O levantamento teórico foi elaborado com base em artigos indexados na base de dados *Scielo*, *Lilacs* - Bireme, *BVS*, *PubMed*, plataforma *Up to Date* e em links relevantes, além de livros e bibliografias afins.

Os termos e descritores utilizados foram “quimioterapia”, “medicamentos quimioterápicos”, “sequência de infusão”, “ordem de infusão”, “antineoplásicos”,

“poliquimioterapia, “administração de antineoplásicos” e “interação medicamentosa”. Foram avaliados ainda os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram artigos que abordassem o tema proposto, que obtivessem registro do conceito de quimioterapia, histórico da inserção dos medicamentos quimioterápicos e seu uso, importância de se estabelecer a ordem de infusão de quimioterápicos, reações adversas dos antineoplásicos e sua toxicidade, classe de antineoplásicos e desenvolvimento de novos agentes, com datas de publicação entre os anos de 1990 a 2018. Os critérios de exclusão foram definidos como os artigos que não se enquadrassem nos itens acima citados. Foram encontrados 35 artigos relacionados ao tema global e desses, foram utilizados 26 para compilar o trabalho.

Após o levantamento teórico realizado tendo como base evidências encontradas na literatura e a logística do funcionamento do serviço de quimioterapia, foi possível elaborar o manual, onde o principal objetivo deste documento consiste em promover o planejamento racional e estabelecer recomendações para a infusão dos agentes antineoplásicos dos 68 protocolos terapêuticos de quimioterapia mais utilizados na unidade, visando aperfeiçoar o resultado do tratamento do paciente.

Posterior à elaboração do manual, foi realizada uma reunião com os coordenadores do setor de quimioterapia, onde ocorreu a apresentação do documento, sendo explicada a finalidade para o seu uso. Por conseguinte, o manual foi aprovado e então implantado na unidade. O trabalho foi confeccionado subdividindo-se em tópicos, com intuito de oferecer maior clareza e entendimento do assunto. O Manual se encontra organizado por ordem alfabética de protocolos e agentes antineoplásicos (Anexo 1).

3- DESENVOLVIMENTO

Os primeiros registros que constataam o uso de quimioterapia foram dados durante as guerras mundiais, a partir da utilização do gás de mostarda, no ano de 1946, fato o qual, posteriormente levou o produto a ser utilizado em análise para combater linfomas e leucemias (INCA, 2008). Após isso, diversas pesquisas foram sendo realizadas no desenvolvimento de novos fármacos antineoplásicos, objetivando a criação de novos agentes, destacando as substâncias que já são conhecidas e ainda o desenvolvimento de medicamentos que apresentem reações adversas menos agressivas (BERTOLAZZI, *et.al.*, 2015).

O tratamento com agentes antineoplásicos consiste em destruir as células cancerígenas, no entanto, a maioria desses agentes atua de maneira inespecífica, provocando danos também às células normais do organismo, principalmente aquelas que possuem um rápido crescimento - gastrointestinal, capilar e as do sistema Imunológico - fato o qual explica a grande parte dos efeitos colaterais ocasionados pela quimioterapia (náuseas, alopecia e maior susceptibilidade às infecções) (ALMEIDA, *et.al.*, 2005).

Atualmente, as pesquisas voltadas ao desenvolvimento de agentes antineoplásicos têm o intuito de criar agentes celulares mais seletivos, enfatizando o aumento da segurança e efetividade desses medicamentos, uma vez que os antineoplásicos possuem um estreito índice terapêutico, ou seja, sua dose letal é bem próxima à dose terapêutica, podendo ainda interagir com diversas outras substâncias administradas no organismo (GOODMAN & GILMAN, 2005; MOTA & AOQUI, 2013; RODRIGUES, 2015; DA SILVA, 2016). No entanto, a maior parte das terapias

antineoplásicas disponibilizadas ainda se baseiam em fármacos não seletivos, desse modo, estabelecer as dosagens e a ordem de infusão desses medicamentos são de grande importância para o tratamento do câncer, visando maximizar o efeito antitumoral, minimizar a toxicidade gerada por estes medicamentos e diminuir o risco de reações adversas (MOTA & AOQUI, 2013; RODRIGUES, 2015).

Uma estratégia muito efetiva no tratamento de câncer consiste na combinação de dois ou mais agentes antineoplásicos (poliquimioterapia), onde estes possuem diferentes mecanismos de ação, visando assim, retardar o desenvolvimento do tumor ou ainda obter um sinergismo, potencializando o efeito final (DA SILVA; CARLOTTO; ROTTA, 2018). Além disso, o tratamento farmacológico dos pacientes com câncer envolve protocolos de politerapia, sendo prescritos simultaneamente vários medicamentos de diversos grupos, principalmente como terapia de suporte (antimicrobianos, antieméticos, analgésicos) (MOTA & AOQUI, 2013).

Essa situação de polifarmácia eleva o potencial da ocorrência de interações medicamentosas maléficas, podendo causar potencialização dos efeitos tóxicos dos agentes, ineficácia do efeito do agente ou ainda acarretar o aparecimento de reações adversas medicamentosas, as quais são as causas mais significativas de hospitalização ou até mesmo de óbito dos pacientes que realizam quimioterapia (MOTA & AOQUI, 2013; BERTOLAZZI, *et.al.*, 2015).

O aparecimento de interações medicamentosas se dá devido diversos fatores, no entanto, sua ocorrência está principalmente relacionada às características dos medicamentos que demonstram potencial interativo derivado das propriedades farmacocinéticas (fatores que aceleram ou retardam a absorção, distribuição,

metabolização e eliminação dos fármacos) e farmacodinâmicas (fatores que levam a mudanças na ligação com o receptor) (MOTA & AOQUI, 2013; DA SILVA; CARLOTTO; ROTTA, 2018). Dessa forma, compreender sobre a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos torna-se um ponto essencial para estabelecer o uso adequado destes (MOTA & AOQUI, 2013; DA SILVA; CARLOTTO; ROTTA, 2018).

Segundo Goodman & Gilman (2005), farmacocinética pode ser definida como o movimento do fármaco no corpo, incluindo etapas de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação, portanto, entender e empregar os princípios farmacocinéticos pode aumentar as chances de se obter sucesso terapêutico e reduzir o aparecimento de efeitos adversos do fármaco no corpo; já a farmacodinâmica, é conceituada como os efeitos do fármaco no organismo e o seu entendimento permite um uso terapêutico mais racional dos medicamentos, assim como auxilia no desenvolvimento de novos produtos com mais eficácia.

3.1 - CLASSIFICAÇÃO DOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

São inúmeros os agentes antineoplásicos utilizados em quimioterapia, onde todos esses, visam causar a morte celular, podendo ser classificados de duas maneiras: pelas suas propriedades bioquímicas e pela especificidade para o ciclo celular (FREIRE, 2014).

3.1.1 - Quanto às propriedades bioquímicas

De acordo com Inca (2008) e Freire (2014), os agentes antineoplásicos são divididos em diversas classes de acordo com seu mecanismo de ação, sendo que os

que pertencentes à mesma classe possuem mecanismos de ação semelhantes. Abaixo, segue a relação das principais classes.

- **Alquilantes** - Ciclo-inespecífico age em todas as fases do ciclo celular.
- **Antimetabólitos** - Ciclo-específico, fase-específico, age na fase de síntese (subdividem-se em três grupos: antagonistas dos folatos, os análogos das purinas e os análogos das pirimidinas).
- **Inibidores da Topoisomerase I e II** - Ciclo-específico, fase-específico - agem na fase S (topoisomerase I) e na fase G2 (topoisomerase II).
- **Antibióticos Anti- Tumorais** - Ciclo-específico, fase inespecíficos, agem em várias fases do ciclo celular.
- **Citotóxicos que interferem com a tubulina:** Ciclo Inespecífico, fase específico.
- **Miscelâneas:** Medicamentos de composição química e mecanismos de ação pouco conhecidos.

3.1.2 - Quanto à atuação no Ciclo Celular

A existência da célula no organismo inclui uma série de episódios e estágios, a qual se denomina ciclo celular, o qual possui cinco fases - G1, S, G2, M e GO (INCA, 2002). Os medicamentos podem ser classificados de acordo com sua atuação específica no ciclo celular, sendo divididas em agente ciclo celular específico - englobam os agentes que atuam no combate das células que estão em uma

determinada fase do ciclo, e agente ciclo celular não específico – agentes que atuam nas células em qualquer fase do ciclo (DE ANDRADE & DA SILVA, 2007).

3.1.3 - Imunoterapia

O sistema imune do organismo humano é capaz de reconhecer os antígenos tumorais e ampliar a resposta imunológica, entretanto, as células cancerígenas são capazes de infiltrar o sistema imunológico do organismo humano por meio da inibição da atividade das células T *helper* e citotóxicas, suprimindo sua imunidade (KALIKS, 2016). Os tumores possuem a capacidade de produzir mecanismos de resistência sob a resposta imunológica gerada pelo organismo, ficando livres da ação gerada pelo sistema imune (RODRIGUES, 2013).

Pensando nisso, pesquisadores criaram a modalidade de tratamento imunoterapia, a qual consiste em utilizar a capacidade natural do organismo por meio da estimulação do sistema imune no combate das neoplasias (FREIRE, 2014; ROCHE, 2017). Trata-se de uma forma inovadora de tratamento para neoplasias, a qual induz a ativação do sistema imunológico, onde as próprias células do corpo se defendem do tumor (ROCHE, 2017). A imunoterapia pode ser dividida em dois tipos: imunoterapia ativa, onde as substâncias administradas estimulam a função imunológica objetivando aumentar a resistência ao crescimento tumoral ou imunoterapia passiva, na qual as substâncias administradas (anticorpos monoclonais) possuem a capacidade de reconhecimento e ligação aos antígenos tumorais específicos, a fim de proporcionar uma resposta imunológica no combate do tumor (FREIRE, 2014).

Por promoverem a apoptose celular por diversos mecanismos de ação, os anticorpos monoclonais acarretam efeitos indesejados nos pacientes, acometendo preferencialmente os sistemas gastrointestinal, hematopoiético, cardiovascular e nervoso central, além de grande parte desses agentes ainda apresentam reações clínicas no momento de sua infusão, fazendo necessário um rápido suporte terapêutico (DEL DEBBIO; TONON; SECOLI, 2007).

3.2 - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTINEOPLÁSICOS

Sabe-se que a ocorrência de IM's em oncologia está relacionada a diversos fatores, tais como: sequência de administração dos agentes, tempo/duração da administração, tempo total de tratamento e posologia, todavia, a falta de organização e planejamento na ordem de administração dos antineoplásicos representa um grande fator de risco para aparecimento das IM's (MOTA & AOQUI, 2013). Os mecanismos de interação medicamentosa entre antineoplásicos administrados por via endovenosa estão listados no quadro abaixo.

Quadro 1 - Classificação das interações Medicamentosas

Classificação das Interações Medicamentosas
Interações Farmacêuticas ou físico -químicas
Interações Farmacodinâmicas
Interações Farmacocinéticas

Fonte: (Adaptado de Scripture CD; Figg WD, 2006 *apud* MOTA & AOQUI, 2013)

3.3 - CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DA ORDEM DE INFUSÃO

Posterior ao levantamento de dados na literatura a respeito dos fatores que podem desencadear interação medicamentosa entre antineoplásicos e a classificação que esses agentes são divididos, nos deparamos com diversas teorias que orientam o modo que esses agentes devem ser administrados (RODRIGUES, 2015). Reiterando este argumento, Rodrigues (2015) descreve que ainda há uma carência de pesquisas científicas relacionadas ao tema, logo, as teorias propostas, mesmo que não sejam consensuais, aparecem como uma proposta na criação de rotinas relacionadas à ordem de infusão de quimioterápicos.

Entre as teorias mais debatidas, pode-se destacar: farmacocinética e farmacodinâmica; fase do ciclo celular em que se atua o medicamento; incompatibilidades físico-químicas; características de irritabilidade do medicamento (vesicante / irritante) e ordem dos medicamentos de acordo com o artigo original de publicação do protocolo (RODRIGUES, 2015).

A elaboração deste manual tem como base as evidências científicas encontradas e descritas na literatura, não sendo utilizado apenas uma única teoria, levando ainda em consideração, a logística de atendimento e funcionamento do setor de quimioterapia. Além disso, o manual tem intuito de facilitar o entendimento dos profissionais de saúde que atuam no setor de quimioterapia para executarem a administração dos medicamentos com maior segurança.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao término do trabalho, o objetivo inicialmente proposto foi alcançado, sendo realizada a implantação do manual na unidade de quimioterapia. A pesquisa contribuiu para a obtenção de um atendimento mais uniforme, instituindo um padrão de ordem a ser seguido, auxiliando os profissionais de saúde da área a proporcionar um atendimento mais seguro.

Durante o levantamento teórico da pesquisa, foram encontradas algumas limitações, envolvendo principalmente a dificuldade de se obter informações mais compiladas, sendo necessário realizar uma busca ampla de assuntos interligados, para assim obter dados reunidos. Dessa forma, há a necessidade de continuar realizando pesquisas e atualizações constantes a cerca da ordem de infusão dos quimioterápicos, para que assim, os profissionais da área de oncologia possam estar sempre informados da melhor ordem de administração a ser seguida, garantindo aos pacientes uma terapia mais eficaz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, Vera Lúcia de, *et al.* Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, São Paulo , v. 28, n. 1, p.118-129, fev. 2005.

ANDRADE, Marceila de; SILVA, Sueli Ruil da. Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 60, n.3, p.331-335, jun. 2007.

BERTOLAZZI, Luana Gaino, *et al.* Incidência e caracterização de reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos em hospital sentinela. **Arq. Ciênc. Saúde**, v. 22, n. 3, p.84-90, 2015.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 565 de 6 de dezembro de 2012**. Dá nova redação aos artigos 1º, 2º e 3º da Resolução/CFF nº 288 de 21 de março de 1996. Brasília. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/565.pdf>>. Acesso em: 13 dez. 2018.

DA SILVA Amanda Alves, CARLOTTO Juliane, ROTTA, Inajara. Padronização da ordem de infusão de medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento dos cânceres de mama e colorretal. **Einstein**, São Paulo, v.16, n.2. p. 1-9, 2018.

DEBBIO, Carolina Beltrame Del; TONON, Lenita Maria; SECOLI, Silvia Regina. Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Rio Grande do Sul, v. 1, n. 28, p.133-142,2007.

EDUARDO, Anna Maly de Leão e Neves; DIAS, Joyce Pimenta; DOS SANTOS, Paulyane Karíllen . Atenção farmacêutica no tratamento oncológico em uma instituição pública de Montes Claros - MG. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v.3, n.1, p. 11-14, mar. 2012.

ESMO. **Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines**. Disponível em: <<https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Gastric-Cancer>>. Acesso em: 5 out. 2018.

FENGLER, Ana Caroline; MOREIRA, Angélica Cristiane; SPANEVELLO, Stella. **A atuação do farmacêutico no tratamento do paciente oncológico**. XXII Seminário de Iniciação Científica. Salão do Conhecimento Unijuí, Rio Grande do Sul, 2014.

FREIRE, Ivânia Almeida. **Terapêutica Adjuvante da Quimioterapia**. 57 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve, 2014.

GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. 3ed. Rio de Janeiro: Inca, 2008. 624 p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Inca, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Fisiopatologia do câncer. **Ações de enfermagem no controle do câncer**. 2ed. Rio de Janeiro: INCA, 2002.

JACOMINI, Luiza Cristina Lacerda; SILVA, Nilzio Antonio da. Interações medicamentosas: uma contribuição para o uso racional de imunossupressores sintéticos e biológicos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 2, p.161-174, 2011.

KALIKS, Rafael Aliosha. Avanços em oncologia para o não oncologista. **Einstein**, São Paulo, v.14, n.2, p. 294-299, jun.2016;

KREMER, Djeimis Willian. **Prevenção de interações medicamentosas no uso de antineoplásicos: instrumentos para a segurança do paciente**. 301 f. Dissertação (Mestrado Profissional) - Programa de Pós-Graduação em Gestão do Cuidado em Enfermagem, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015.

MOTA , Maria Lurdemiler Sabóia; AOQUI, Caroline Mapurunga. **Interações Medicamentosas, tempos e ordem de infusão: variáveis que podem interferir na resposta clínica**. 1ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

NARDIN, Jeanane Marie; CAÇÃO, Rejani Patroni. Avaliação da ordem de infusão de medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento de neoplasia pulmonar. **Cadernos da Escola de Saúde**, 2017. Disponível em: <<http://portaldeperiodicos.unibrasil.com.br/index.php/cadernossaude/article/view/2329/1901>>. Acesso em: 13 set. 2018.

PIRAN, Silvia Maria; HEINECK, Isabela. **Análise de interações medicamentosas potenciais em pacientes que iniciam quimioterapia em uma clínica privada de Porto Alegre**. 38 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

RIEHELMANN, Rachel Simões Pimenta. **Risco de Interações Medicamentosas em pacientes com Câncer recebendo cuidados de suporte exclusivo**. Tese (Doutorado). Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 2010.

ROCHE, 2017. **O que é a imunoterapia**. Disponível em: <<https://www.roche.pt/sites-tematicos/imunoterapia/>>. Acesso em: 21 nov.2018

RODRIGUES, André Fellipe Freitas. Sistema imunológico no combate ao câncer: evasão da vigilância imunológica. **Facider**, Mato Grosso, v. 3, n. 3, 2013.

RODRIGUES, Renne. **Ordem de Infusão de Medicamentos Antineoplásicos: Sistematização de Informações Para Auxiliar a Discussão e Criação de Protocolos Assistenciais**. São Paulo: Atheneu, 2015.

SILVA, Andrea Sofia Batista da. **Interações medicamentosas com antineoplásicos: impacto clínico na segurança do doente**. 36 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. Disponível em <<https://www.sbec.org.br/guia-pratico-para-o-oncologista-clinico-2012>>. Acesso em: 15 nov. 2018.

Anexo 1 – Manual de Ordem de Infusão dos Quimioterápicos

<p align="center">Medicamentos Protocolo Quimioterápico</p>	<p align="center">Sugestão de Ordem para Infusão</p>
<p>1. Fluorouracil + Cisplatina</p>	<p>1º Fluorouracil 2º Cisplatina</p>
<p>2. Fluorouracil + Metotrexato</p>	<p>1º Metotrexato 2º Fluorouracil</p>
<p>3. ABVD</p>	<p>1º Vimblastina 2º Doxorrubicina 3º Bleomicina 4º Dacarbazina</p>
<p>4. AC</p>	<p>1º Doxorrubicina 2º Ciclofosfamida</p>
<p>5. AC-T</p>	<p>1º Doxorrubicina 2º Ciclofosfamida 3º Paclitaxel</p>
<p>6. Ácido Folínico + Fluorouracil</p>	<p>1º Ácido Folínico 2º Fluorouracil</p>
<p>7. Ácido Folínico + Metotrexato</p>	<p>1º Metotrexato 2º Ácido Folínico</p>
<p>8. AIM</p>	<p>1º Doxorrubicina 2º Ifosfamida + Mesna 3º Mesna</p>

9. Avastin (Bevacizumabe)	Primeiro a ser infundido
10. BEP	1º Bleomicina 2º Etoposídeo 3º Cisplatina
11. CAE	1º Doxorrubicina 2º Etoposídeo 3º Ciclofosfamida
12. CAP	1º Doxorrubicina 2º Ciclofosfamida 3º Cisplatina
13. Carboplatina + Paclitaxel	1º Paclitaxel 2º Carboplatina
14. Carboplatina+Ifosfamida	1º Ifosfamida 2º Carboplatina
15. Carboplatina+Ifosfamida+ Etoposídeo	1º Etoposídeo 2º Ifosfamida 3º Carboplatina
16. Cetuximabe	Primeiro a ser infundido
17. CHOP	1º Doxorrubicina 2º Ciclofosfamida 3º Vincristina Prednisona(100mg/dia – D1-D5)
18. Cisplatina + Bleomicina + Fluorouracil	1º Bleomicina 2º Fluorouracil 3º Cisplatina
19. Cisplatina+Gencitabina+Paclitaxel	1º Paclitaxel 2º Cisplatina 3º Gencitabina

20. Cisplatina+Ifosfamida	1º Ifosfamida +Mesna 2º Cisplatina 3º Mesna
21. Cisplatina+Paclitaxel	1ºPaclitaxel 2ºCisplatina
22. CMF	1ºMetotrexato 2ºCiclofosfamida 3ºFluorouracil
23. COP ou CVP	1ºVincristina 2ºCiclofosfamida 3ºPrednisona (de manhã)
24. CVD	1ºVimblastina 2ºDacarbazina 3ºCisplatina
25. DCF	1ºDocetaxel 2ºFluorouracil 3ºCisplatina
26. DHAP	1º Cisplatina 2ºCitarabina Dexametasona (40 mg VO ou IV D1- D4 a cada 3-4 semanas)
27. Docetaxel + Cisplatina	1º Docetaxel 2º Cisplatina
28. Docetaxel + Gencitabina	1º Gencitabina 2º Docetaxel
29. Docetaxel + Ifosfamida	1ºDocetaxel 2ºIfosfamida+Mesna 3ºMesna

30. Docetaxel + Carboplatina	1º Docetaxel 2º Carboplatina
31. Doxorrubicina + Cisplatina	1º Doxorrubicina 2º Cisplatina
32. Doxorrubicina + Ifosfamida	1º Doxorrubicina 2º Ifosfamida + Mesna 3º Mesna
33. Doxorrubicina+ Paclitaxel	1º Doxorrubicina 2º Paclitaxel
34. ELF	1º Etoposídeo 2º Ácido Folínico 3º Fluorouracil
35. Etoposídeo+ Carboplatina	1º Etoposídeo 2º Carboplatina
36. Etoposídeo+ Ciclofosfamida	1º Etoposídeo 2º Ciclofosfamida
37. Etoposídeo+ Cisplatina	1º Etoposídeo 2º Cisplatina
38. FAC	1º Doxorrubicina 2º Fluorouracil 3º Ciclofosfamida
39. FC	1º Fludarabina 2º Ciclofosfamida
40. FLOT	1º Docetaxel 2º Oxaliplatina + Leucovorin (Y) 3º Fluorouracil (24 horas)

41. FLOX	1º Oxaliplatina+ Leucovorin (Y) 2º Fluorouracil
42. FOLFIRI	1º Irinotecano + Leucovorin (Y) 60 min. antes do Fluorouracil 3º Fluorouracil em bolus 4º Fluorouracil (24 horas)
43. FOLFIRINOX	1º Irinotecano 2º Oxaliplatina + Leucovorin (Y) 3º Fluorouracil (bolus) 3º Fluorouracil (24 horas)
44. FOLFOX	1º Oxaliplatina + Leucovorin(Y) 2º Fluorouracil (bolus) 3º Fluorouracil (24 horas)
45. FOLFOXIRI	1º Irinotecano 2º Oxaliplatina + Leucovorin (Y) 3º Fluorouracil (bolus) 3º Fluorouracil (24 horas)
46. Gencitabina + Paclitaxel	1º Paclitaxel 2º Gencitabina
47. Gencitabina+ Carboplatina	1º Carboplatina 2º Gencitabina
48. Gencitabina+ Cisplatina	1º Cisplatina 2º Gencitabina
49. ICE	1º Etoposide 2ª Ifosfamida 3º Carboplatina
50. Ifosfamida ou Ciclofosfamida + Docetaxel	1º Docetaxel 2º Ifosfamida ou Ciclofosfamida
51. Irinotecano + Cisplatina	1º Irinotecano 2º Cisplatina
52. IROX	1º Irinotecano 2º Oxaliplatina

53. M – VAC	1º Vimblastina 2º Metotrexato 3º Doxorrubicina 4º Cisplatina
54. Metotrexato + Fluorouracil	1º Metotrexato 2º Fluorouracil
55. Metotrexato + Ácido Folínico	1º Metotrexato 2º Fluorouracil
56. Navelbine + Cisplatina	1º Navelbine 2ª Cisplatina
57. Navelbine + Gencitabina	1º Navelbine 2ª Gencitabina
58. Navelbine + Ifosfamida + Mesna	1º Navelbine 2ª Ifosfamida + Mesna 3º Mesna
59. Paclitaxel + Cisplatina	1º Paclitaxel 2º Cisplatina
60. Paclitaxel + Gencitabina	1º Paclitaxel 2º Gencitabina
61. Paclitaxel + Ifosfamida + Cisplatina	1º Paclitaxel 2º Ifosfamida + Mesna 3º Cisplatina 4º Mesna (20% dose)
62. Pemetrexede + Derivados de Platina (Cisplatina, Carboplatina, Oxaliplatina)	1º Pemetrexede 2º Derivados de Platina
63. Pemetrexede + Gencitabina	1º Pemetrexede 2º Gencitabina

64.R – ABVD	1º Rituximab 2º Vimblastina 3º Doxorrubicina 4º Bleomicina 5º Dacarbazina
65.R-CHOP	1º Rituximab 2º Doxorrubicina 3º Ciclofosfamida 4º Vincristina Prednisona d1-d5 (100mg/dia - manhã)
66.TC	1º Docetaxel 2º Ciclofosfamida
67.TIP	1º Paclitaxel 2º Ifosfamida +Mesna 3º Cisplatina 4º Mesna (20% dose)
68. Transtuzumabe + Paclitaxel	1º Transtuzumabe 2º Paclitaxel

Fonte:

DA SILVA; CARLOTTO; ROTTA, 2018
(Protocolos 36,39,42,43,44,45,59,66,68)

ESMO, 2017
(Protocolo 38)

MOTA & AOQUI, 2013
(Protocolos 3,4,7,8,12,13,14,16,18,25,26,28,31,35,47,48,50,54,55,60,61,62,63,65,67)

RODRIGUES, 2015
(Protocolos 1, 2, 5,9,10,11,15,17,19,20,21,22,23,27,31,30,32,33,34,46,51,52,53,56,57,58,64)

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2012
(Protocolos 6,24,37)