

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO

BEATRIZ SOUZA DOS SANTOS

REVISÃO DA LITERATURA: OSTEOSSARCOMA E AS DROGAS  
UTILIZADAS NO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

BAURU

2022

BEATRIZ SOUZA DOS SANTOS

REVISÃO DA LITERATURA: OSTEOSSARCOMA E AS DROGAS  
UTILIZADAS NO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos  
requisitos para obtenção do título de  
bacharel em Farmácia - Centro  
Universitário Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Ma. Ana Lígia  
Pagnan

BAURU  
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com  
ISBD

S237r	<p>Santos, Beatriz Souza Dos</p> <p>Revisão da literatura: osteossarcoma e as drogas utilizadas no tratamento quimioterápico / Beatriz Souza Dos Santos. -- 2022. 34f. : il.</p> <p>Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Ligia Pagnan</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Osteossarcoma. 2. Tratamento. 3. Quimioterapia. 4. Protocolo. 5. Oncologia. I. Pagnan, Ana Ligia. II. Título.</p>
-------	---

BEATRIZ SOUZA DOS SANTOS

REVISÃO DA LITERATURA: OSTEOSSARCOMA E AS DROGAS  
UTILIZADAS NO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos  
requisitos para obtenção do título de  
bacharel em Farmácia - Centro  
Universitário Sagrado Coração.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Banca examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Lígia Pagnan  
Centro Universitário Sagrado Coração

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Paula Favaro Trombone Garlet  
Centro Universitário Sagrado Coração

---

Titulação, Nome  
Instituição

Dedico este trabalho a minha mãe e meu pai, com amor e carinho.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço meus pais pela oportunidade de ter estudado nesta instituição com o curso que, embora não fosse minha primeira opção, se tornou a melhor escolha da minha vida. Agradeço por não desistirem de mim e de sempre cuidarem de tudo nesta trajetória.

Agradeço aos professores por todo empenho nos ensinamentos pois foram edificantes para mi vida em cada detalhe. Até mesmo quando tinha dificuldades sempre se colocaram à disposição para me tornar cada ver melhor.

Obrigada a todos que acompanharam todo esse processo em minha primeira graduação, vocês são parte essencial disso tudo!

“Quem ainda não se sacrificou pelo menos uma vez pela sua própria reputação?” (NIETZSCHE, 2005, Além do Bem e do Mal. p. 81).

## **RESUMO**

O osteossarcoma é o câncer primário maligno mais comum em crianças e adolescentes. É caracterizado pela formação de reação periosteal em formato de raios de sol, visível em radiografia. Seu diagnóstico conclusivo depende de exames para determinar grau de avanço e de metástase do tumor para definir o tratamento que será utilizado. O protocolo padrão utilizado é o MAP composto de Doxorubicina, Metotrexato e Cisplatina, três medicamentos antitumorais que atuam de formas diferente para controle da replicação celular e de DNA que a célula cancerígena utiliza para se espalhar. A metodologia utilizada foi baseada em uma revisão da literatura e utilização de 23 documentos para conhecer a farmacodinâmica dos fármacos, bem como sua posologia indicativa e possíveis reações adversas. O protocolo MAP foi estudado em comparação com o MAPIE (mesmos medicamentos com adição de ifosfamida e etoposide) mas não apresentou resultados vantajosos. Também foi feito um estudo com quimioterapia sem o Metotrexato que apresentou resultados desfavoráveis em adultos com osteossarcoma. Conclui-se que o protocolo MAP é o mais utilizado atualmente devido ao seu menor risco de toxicidade em comparação ao MAPIE e que o Metotrexato é de extrema importância para sucesso do protocolo em questão.

Palavras-chave: Osteossarcoma; Oncologia; Protocolo; Quimioterapia; Tratamento.

**ABSTRACT**



Osteosarcoma is the most common primary malignant cancer in children and adolescents. It is characterized by the formation of a sunray-shaped periosteal reaction, visible on radiography. Its conclusive diagnosis depends on tests to determine the degree of advancement and metastasis of the tumor to define the treatment that will be used. The standard protocol used is the MAP composed of Doxorubicin, Methotrexate and Cisplatin, three antitumor drugs that act in different ways to control cell replication and DNA that the cancer cell uses to spread. The methodology used was based on a literature review and the use of 23 documents to learn about the pharmacodynamics of drugs, as well as their indicative dosage and possible adverse reactions. The MAP protocol was studied in comparison with the MAPIE (same drugs with the addition of ifosfamide and etoposide) but did not show advantageous results. A study was also done with chemotherapy without methotrexate, which showed unfavorable results in adults with osteosarcoma. It is concluded that the MAP protocol is currently the most used due to its lower risk of toxicity compared to MAPIE and that Methotrexate is extremely important for the success of the protocol in question.

Keywords: Osteosarcoma; Oncology; Protocol; Chemotherapy; Treatment.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

<b>Figura 1</b> - Tumor Osteossarcoma.....	12
<b>Figura 2</b> - Radiografia do tumor ósseo .....	13
<b>Figura 3</b> - Reação Periosteal.....	17
Figura 4 - Classificação de Estadiamento do Tumor (TNM).....	18
<b>Figura 5</b> - Incidência de 0 a 14 anos .....	20
<b>Figura 6</b> - Incidência de 15 a 19 anos .....	20
<b>Figura 7</b> - Esquema quimioterapêutico GCBTO/2006 - Não Metastático .....	22
<b>Figura 8</b> - Farmacodinâmica do Metotrexato.....	23
<b>Figura 9</b> - Farmacodinâmica Doxorrubicina.....	25
<b>Figura 10</b> - Farmacodinâmica da Cisplatina .....	28
<b>Figura 11</b> - Molécula Química do Ácido Folínico e do Metotrexato .....	30
<b>Figura 12</b> - Farmacodinâmica do Cardioxane.....	31

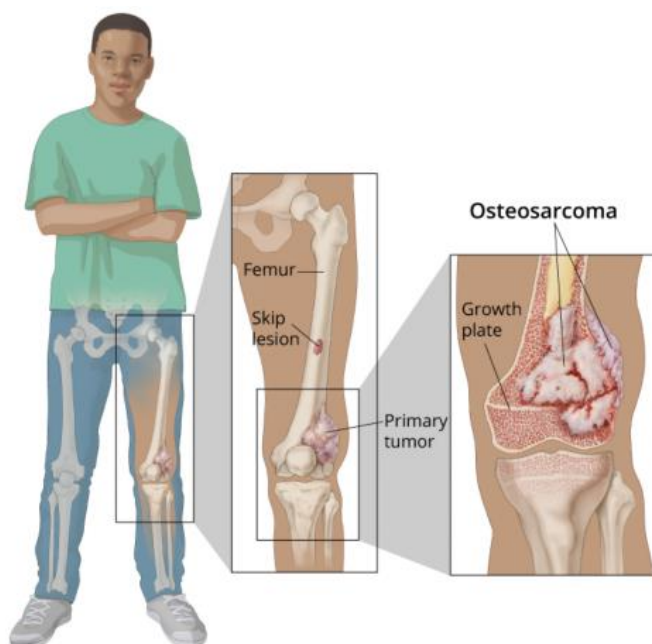
## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	15
2.1 OBJETIVOS GERAIS .....	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	16
<b>4. DESENVOLVIMENTO</b> .....	17
4.1 METROTEXATO .....	22
4.2 DOXORUBICINA.....	25
4.3 CISPLATINA .....	27
4.4 FOLINATO DE CÁLCIO .....	29
4.5 CARDIOXANE.....	30
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	32
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	34

## 1. INTRODUÇÃO

O osteossarcoma é um tipo de câncer raro caracterizado por causar um tumor maligno nos ossos, causando dor local ou alteração na estrutura óssea (INCA, 2022). Este tipo de câncer normalmente acomete crianças e adolescentes entre 10 e 19 anos de idade, uma vez que essa é considerada a principal fase de desenvolvimento, pois é nesse período em que há o crescimento ósseo mais acelerado. No entanto, também pode acontecer em idade mais avançada, na qual estudos demonstram que 10% dos casos são em pessoas com mais de 60 anos. O tumor costuma atingir inicialmente o fêmur e a tíbia (Figura 1), podendo provocar metástase que irá atingir o pulmão (ONCOGUIA, 2015).

**Figura 1 - Tumor Osteossarcoma**



**Fonte:** [together.stjude.org](http://together.stjude.org)

Alguns fatores como idade, sexo, localização do tumor, presença de metástase podem influenciar no prognóstico dos pacientes. Além da série das condições já citadas, outro fator que influencia é o indivíduo apresentar uma síndrome genética no DNA, responsável por coordenar o funcionamento das células. Ocorre quando houver um erro na cópia do DNA durante replicação celular ou quando possuir algum tipo de alteração genética: somáticas ou

adquiridas. Esta segunda pode ser causada pelo tratamento radioterápico que, embora auxilie no tratamento de alguns tipos de câncer pode causar danos no DNA, tornando o paciente susceptível ao desenvolvimento de osteossarcoma (ONCOGUIA, 2015). Outras situações onde há chances do paciente desenvolver o câncer são a presença da síndrome de Li-Fraumeni ou em casos de retinoblastoma bilateral (INCA, 2022).

O diagnóstico é inicialmente realizado por meio de exames clínicos como a radiografia (Figura 2), utilizada para avaliar se há alterações ósseas. Em seguida, é feito a ressonância, com a finalidade de analisar as partes moles, como o leito neurovascular e o envolvimento do tumor. A tomografia é realizada para avaliar a existência e avanço de metástase (INCA, 2022). Para identificar o grau da doença é realizado uma biopsia, na qual as células cancerígenas serão analisadas por microscopia para determinar se é de alto, médio ou baixo grau, de acordo com a velocidade de crescimento do tumor. Normalmente, tratando-se de crianças e jovens, a maioria dos osteossarcomas são classificadas como de alto grau (BUSSOLOTI, 2021).

**Figura 2 - Radiografia do tumor ósseo**



**Fonte:** Manual MSD

A escolha do tipo de tratamento pode variar de acordo com o grau de avanço da doença, porém é comum que o tratamento seja do tipo combinado,

seguindo o protocolo padrão onde se utiliza a quimioterapia pré-operatória, intervenção cirúrgica do tumor seguida de quimioterapia pós-operatória e em alguns casos pode haver necessidade de radioterapia (INCA, 2022).

O esquema de tratamento quimioterápico apresenta, normalmente, altas doses de Metotrexato, Doxorrubicina e Cisplatina associado ao cardioprotetor Cardioxane devido sua eficácia comprovada (PROTOCOLO ESTADUAL DE QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA, 2016, Ed. 3, p. 64-67). O tratamento tem o objetivo de erradicar e/ou retardar a evolução do tumor e da metástase (INCA, 2022). Há também casos de interação com outras drogas como etoposide, gemcitabina ou epirrubicina onde o intuito é a de ter melhores resultados nos tratamentos, porém podem causar maior toxicidade ao paciente (ONCOGUIA, 2012).

Desse modo, é possível observar que mesmo sendo um tipo de câncer raro e com poucas pessoas acometidas, este é um dos tumores ósseos primários mais comuns em crianças e adolescente (JOYCE & ILASLAN, 2020). É de extrema importância seu estudo para conhecer os protocolos de tratamento atualmente utilizados afim de se ter uma maior compreensão do mecanismo de ação dos medicamentos presentes no protocolo padrão MAP (Metotrexato, Doxorrubicina e Cisplatina) e como este influencia na sobrevivência dos pacientes.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVOS GERAIS**

O trabalho tem como objetivo geral realizar uma revisão da literatura para verificar se o tratamento quimioterápico de osteossarcoma está de acordo com as indicações descritas na bula dos medicamentos.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Comparar a dosagem indicativa da bula com a utilizada em protocolo oncológico;
- Avaliar a terapia quimioterápica não metastática;
- Analisar se as doses utilizadas são consideradas tóxicas segundo a bula e como evitar a toxicidade;
- Compreender a farmacodinâmica dos medicamentos utilizados na quimioterapia adjuvante e neoadjuvante no Osteossarcoma Não Metastático;

### **3. METODOLOGIA**

Este estudo trata-se de uma revisão da literatura utilizando dados de 2012 a 2022 consultados nas bases de dados: Instituto Nacional de Câncer (INCA), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), American Cancer Society (ACS) e Revista Brasileira de Ortopedia (RBO) além da utilização do Protocolo Estadual de Quimioterapia Antineoplásica – Oncopediatria o qual foi consultado por meio da Secretaria do Estado da Saúde – Sergipe. Como descritores foi utilizado palavras-chave como: osteossarcoma, tratamento, quimioterapia e oncologia. Foram consultados mais de 45 fontes e selecionados ao todo 23 documentos relacionados ao tema.



#### 4. DESENVOLVIMENTO

O osteossarcoma é caracterizado por um tumor ósseo maligno característico pela produção de osteóides e que atinge, principalmente, crianças, adolescente e jovens adultos com idade entre 10 - 30 anos porém também acomete 1 a cada 10 idosos com idade superior a 60 anos. Está dentre as neoplasias mais raras, representando menos de 5% de todos os tumores malignos. Em crianças é representado por 2% de todos os cânceres, porém em adultos a taxa é inferior (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020). O Osteossarcoma também é representado como 20% dentre os tumores ósseos mais recorrentes, seguido do Sarcoma de Ewing e do condrossarcoma (BURGER et al., 2018).

Os principais sintomas relacionados a doença incluem queixa de dor e inchaço, principalmente nas pernas devido a preferência do tumor quanto a região distal do fêmur ou proximal da tíbia e do úmero (BURGER et al., 2018). A radiografia é muito utilizada para identificar suspeitas da doença que pode ser confundida com outras neoplasias ou até mesmo uma infecção óssea. O tumor do osteossarcoma é caracterizado por apresentar uma reação periosteal conhecida como “raios de sol”. Em alguns casos pode apresentar-se como o “triângulo de codman” (Figura 3) que pode ser confundido com a osteomielite. A reação periosteal de “casca de cebola” é característico do Sarcoma de Ewing (ENGEL; GAVA, 2012).

**Figura 3 - Reação Periosteal**



Fonte: MSKrad (2018)

Diante das suspeitas de Osteossarcoma, deve ser realizado o estadiamento da doença afim de avaliar o tipo de tumor (maligno ou benigno), sua taxa de crescimento e sua extensão atual. Existem diversos sistemas de estadiamento que levam em consideração quando tratamos de uma neoplasia maligna, a qual pode apresentar variáveis como: manifestação sistêmicas, tamanho e/ou volume do tumor, localização, metástase, entre outros. O principal sistema de estadiamento de canceres utilizado hoje é o TNM (Figura 4), recomendado pela União Internacional para o Controle de Câncer. Este é útil para alguns tumores ósseos malignos, porém não é comumente utilizado para todos os tipos neoplasias ósseas. Ele avalia as características primárias do tumor (T0 à T4), característica dos linfonodos da localização da patologia (N0 à N3) e a presença ou não de metástase (M0 ou M1). A combinação da classificação pode ser distribuída em quatro tipos de estádios que também podem ser classificados entre A e B para evidenciar a evolução da doença (INCA, 2022). Outro sistema de estadiamento muito usado é o MSTS, o qual pode ser utilizado para qualquer tipo de câncer ósseo, seja ele benigno ou maligno (BURGER et al., 2018).

*Figura 4 - Classificação de Estadiamento do Tumor (TNM)*

<b>Estádio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T2	N1-3	M0
	T1	N1-3	M0
IIB	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIIA	T3	N1-3	M0
	T4a	N1-3	M0
IVA	T4b	Qualquer N	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

**Fonte:** Instituto do Câncer Rio Preto

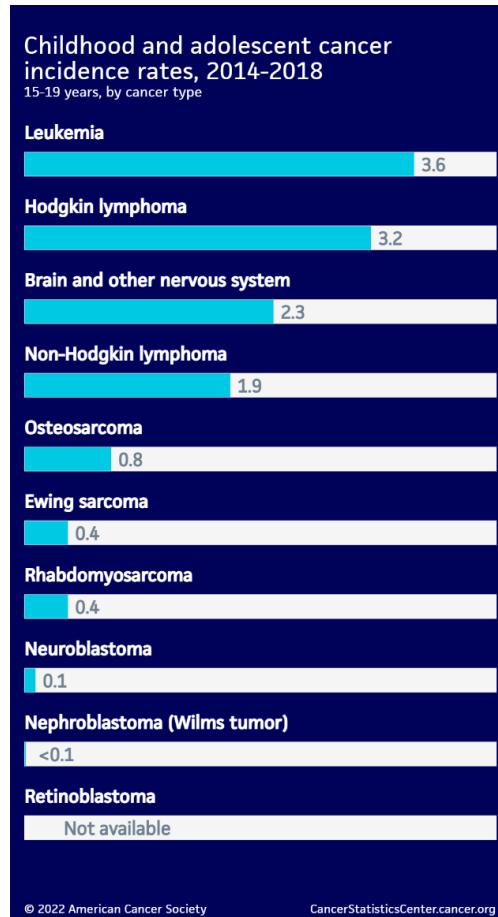
Legenda: T – Avaliação de características do tumor; N – Avaliação de localização da patologia;  
M – Presença ou não de metástase.

De acordo com a Sociedade Americana de Câncer (2020), o tratamento costuma ocorrer iniciando com 10 semanas de quimioterapia neoadjuvante com

o objetivo de facilitar o processo na etapa cirúrgica que é realizada para remover o tumor primário. Após cirurgia o paciente conta com o tratamento quimioterápico adjuvante que tem duração de até um ano com objetivo de diminuir o risco ou até evitar que a doença retorne para o paciente. O tratamento quimioterápico trás grandes benefícios ao paciente, aumentando os índices de sobrevida aos 6 anos. De acordo com estudos do Multi-Institutional Osteosarcoma Study, realizados entre 1982 e 1984, os tratamentos resultaram em um aumento de 11% para 61% na sobrevida dos pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante e adjuvante em relação aqueles que somente passavam por procedimento cirúrgico (VIEIRA, 2016). Entre 2014 e 2018 foram registrados de 4 a 8 casos diagnosticados em cada 1 milhão de crianças com idades de 0-19 anos (Figuras 5 e 6). Apresentou também uma sobrevida relativa de 5 anos em

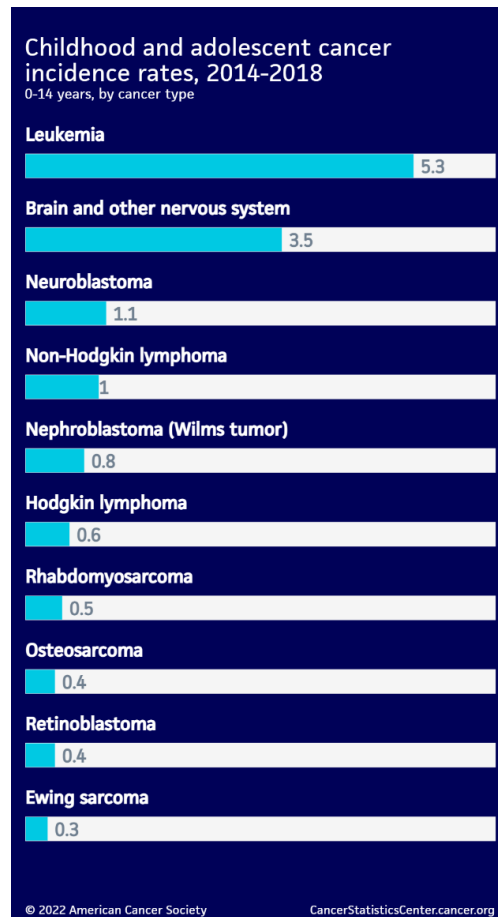
68% dos casos em ambas as faixas etárias no mesmo período (SOCIEDADE AMERICANA DE CÂNCER, 2021).

**Figura 5 - Incidência de 0 a 14 anos**



**Fonte:** American Cancer Society Statistics

**Figura 6 - Incidência de 15 a 19 anos**



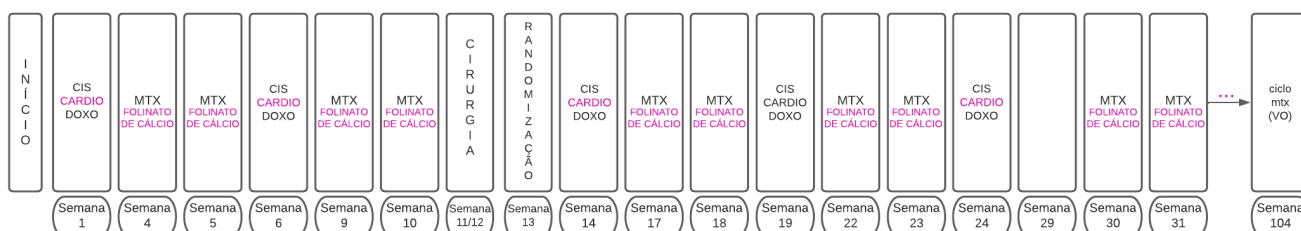
**Fonte:** American Cancer Society Statistics

O tratamento escolhido dependerá do grau de avanço da doença e também da presença ou não de metástase. Os principais medicamento utilizados para este tratamento é a Doxorubicina, Metotrexato, Cisplatina ou Carboplatina, Ifosfamida, Ciclofosfamida, Etoposide e Gencitabina. Estes são utilizados muitas vezes em conjuntos de duas ou maias drogas. O protocolo principal utilizado na quimioterapia é o MAP (Metotrexato, Cisplatina e Doxorubicina) em doses altas podendo ser associado com Ifosfamida (SOCIEDADE AMERICANA DE CÂNCER, 2020). Além destes, outras drogas como Cardioxane, Leucovorin e Mesna que são utilizadas em alguns caso para controlar a toxicidade dos principais medicamentos que atuam no combate do tumor.

No Brasil, o protocolo comumente utilizado é o de 2006 do Grupo Brasileiro de Tratamento de Osteossarcoma (GCBTO) o qual utiliza altas doses de Metotrexato (MTX), Doxorubicina (DOX) e Cisplatina (CIS) associado a um medicamento cardioprotetor (LOPES, 2015).

Segundo o Protocolo Estadual de Quimioterapia Antineoplásica de Aracaju - Sergipe (2016), além do cardioprotetor (Cardioxane), também é utilizado o Folinato de Cálcio (Leucovorin) para controlar a toxicidade e diminuir os efeitos adversos do Metotrexato no tratamento de osteossarcoma (Figura 7).

**Figura 7 - Esquema quimioterapêutico GCBTO/2006 - Não Metastático**



**Fonte:** Adaptado do Protocolo Estadual de Sergipe

Legenda: DOX – Doxorubicina; MTX – Metotrexato; CIS – Cisplatina; CARDIO - Cardioxane

O protocolo inicia com 10 semanas de quimioterapia neoadjuvante com um ciclo de Cisplatina (CIS – 60mg/m<sup>2</sup> - IV), Doxorubicina (DOXO – 37,5mg/m<sup>2</sup> - IV) e o Cardioxane (CARDIO – 375mg/m<sup>2</sup> - IV) seguido de 2 ciclos de Metotrexato (MTX – 12g/m<sup>2</sup> - IV) em altas doses e Leucovorin (Folinato de Cálcio – 15mg/m<sup>2</sup> - IV) onde o processo todo se repete novamente. Entre a décima primeira e décima segunda semana o paciente passa pela cirurgia. Na décima terceira semana é feito a randomização para iniciar o tratamento adjuvante na 14ª semana. Nesta etapa pode ser necessário duração de até a 104ª semana, podendo ser utilizado o Metotrexato e a Ciclofosfamida via oral além da quimioterapia em andamento (PAIXÃO et al. 2016).

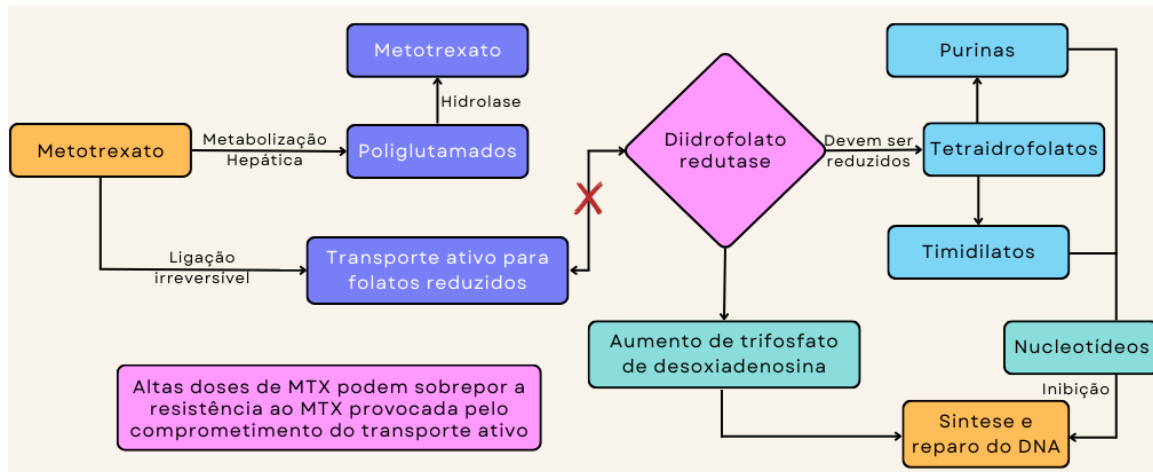
Em casos onde já se encontra metástase o protocolo sofre alterações não utilizando o Metotrexato, mas sim a Ciclofosfamida e/ou Ifosfamida por via intravenosa e o Mesna (Intravenosa) com intuito de manter o controle de toxicidade e das reações adversas provocadas por estes medicamentos (PAIXÃO et al. 2016).

#### 4.1 METROTEXATO

O metotrexato é um medicamento citotóxico e análogo da molécula de ácido fólico comumente utilizado em quimioterapias antineoplásicas e algumas patologias não malignas além de ser indicado para casos de psoríase grave (METOTREXATO, 2022).

Sua farmacodinâmica (Figura 8) consiste na ligação do medicamento de forma irreversível ao transporte ativo para folatos reduzidos onde se liga por afinidade ao diidrofolato redutase inibido sua ação. Sem essa enzima o Ácido Diidrofolato não será reduzido para tetraidrofolatos que atuam no transporte de carbono para síntese de nucleotídeos de Purinas e Timidilatos, inibindo assim a síntese de DNA. Pode causar também o aumento de trifosfato de desoxiadenosina que também interfere na síntese de DNA, no reparo e na replicação celular. Como a afinidade da enzima diidrofolato redutase com o metotrexato não é muito maior do que a afinidade com o ácido fólico ou diidrofólico, não sendo possível reverter os efeitos do metotrexato mesmo que administrados simultaneamente (METOTREXATO, 2022).

**Figura 8 - Farmacodinâmica do Metotrexato**



**Fonte:** Adaptado da bula do medicamento

Devido a sua administração por via intravenosa o metotrexato não sofre absorção por não passar pelo intestino. Quando administrado por via oral, em adultos, a absorção depende da dose utilizada. Dosagens baixas são fáceis e rapidamente absorvidas no trato gastrointestinal, porém doses elevadas são irregulares devido ao efeito de saturação (METOTREXATO, 2022).

Ele é distribuído nos tecidos corporais com maiores doses no fígado, rins, baço e vesícula onde podem apresentar doses de metotrexato retido de semanas a meses, a partir de uma única dose terapêutica (METOTREXATO, 2022).

A metabolização ocorre por via hepática e intracelular. A molécula é transformada em Poliglutamatos que podem voltar a forma original: metotrexato pelas ação das enzimas do tipo hidrolase. Poliglutamatos podem permanece nos tecidos por longos períodos, mesmo quando em baixa quantidade, podendo ocorrer metabolização para derivados 7-hidroximetotrexato, metabólito que possui solubilidade cerca de três a cinco vezes menor do que a molécula original (METOTREXATO, 2022).

Sua principal via de excreção é a renal podendo depender de fatores como dosagem e via de administração. Nos casos de administração do medicamento por via intravenosa cerca de 80% a 90% do fármaco é excretado de forma inalterada na urina em até 24h. A eliminação tardia do medicamento é uma das principais causas de toxicidade de metotrexato. O efeito tóxico do uso de altas doses de metotrexato e da eliminação tardia do medicamento podem ser reduzidos com administração de ácido fólico durante a fase final da eliminação do medicamento (METOTREXATO, 2022).

Sua posologia adequada pode variar de acordo com as indicações oncológicas, além de ser baseada no cálculo de superfície corpórea ( $m^2$ ) do paciente. Se o indivíduo apresentar deficiências hematológicas e insuficiência renal ou hepática as doses devem ser reduzidas. Usualmente as doses de metotrexato administradas por via intravenosa variam de 30 a 120mg/ $m^2$  se o paciente não apresentar problemas renais. Doses elevadas como 12g/ $m^2$  podem ser administradas para tratamentos como o de osteossarcoma, devendo ser administrada com folinato de cálcio para evitar toxicidade excessiva do medicamento (METOTREXATO, 2022).

As reações adversas causadas pelo Metotrexato são relacionadas à doses e à frequência da administração. Os principais efeitos adversos relacionados ao uso deste medicamento incluem estomatite ulcerativa, leucopenia, náusea, desconforto abdominal, indisposição, fadiga indevida, calafrios e febre, tonturas e resistência reduzida à infecção. As ulcerações da mucosa oral são geralmente os sinais precoces de toxicidade onde indica-se a



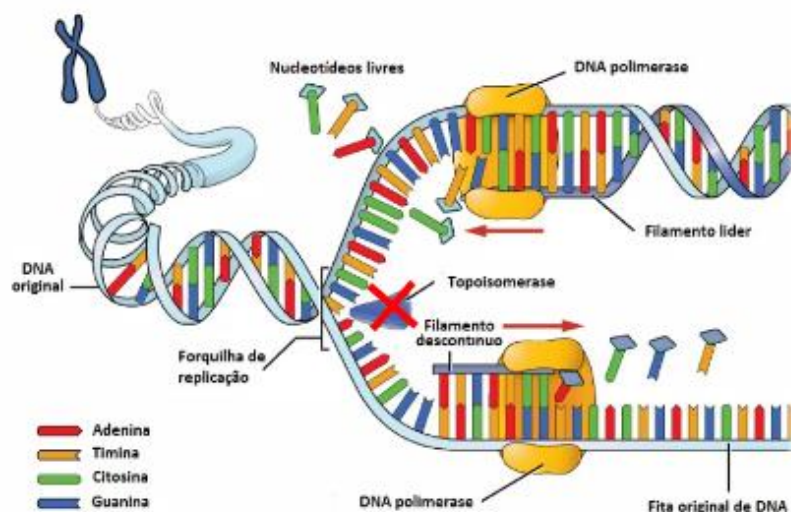
utilização de ácido folínico o mais rápido possível para reduzir a reação e obter melhora dos sintomas (METOTREXATO, 2022).

## 4.2 DOXORUBICINA

O Cloridrato de Doxorubicina é um antibiótico antitumoral, citotóxico, da classe das antraciclinas, um isolado de culturas de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Amplamente indicado para tratamento de neoplasias como: carcinoma da mama, pulmão, bexiga, tireoide e também carcinoma ovariano; sarcomas ósseos e dos tecidos moles; linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin; neuroblastoma; tumor de Wilms; leucemia linfoblástica aguda e leucemia mieloblástica aguda (CLORIDRATO DE DOXORUBICINA, 2021).

A farmacodinâmica deste medicamento (Figura 9) causa efeito citotóxico sobre as células malignas e efeito tóxico em vários órgãos. Estes estão comumente relacionados a intercalação nas bases de nucleotídeo e a atividade de ligação com a membrana celular lipídica causando inibição da replicação nucleotídica e da ação do DNA e RNA-polimerase. A doxorubicina também interage com a Topoisomerase II onde forma complexos de DNA passíveis de clivagem (CLORIDRATO DE DOXORUBICINA, 2021).

**Figura 9 - Farmacodinâmica Doxorubicina**



Fonte: SlideShare (2017)

A farmacocinética da doxorubicina parte diretamente para a etapa de distribuição visto que sua administração usual é por via intravenosa. Cerca de

de 74% a 76% da doxorubicina e seu metabólito, doxorubicinol, se ligam às proteínas plasmáticas independente da concentração plasmática da doxorubicina. Ela possui uma meia vida inicial de 5 minutos que sugere uma rápida absorção tecidual, porém esta é excretada com tempo de meia vida de

20-48h, indicando grande recaptação do fármaco (CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA, 2020).

O medicamento sofre metabolização biliar onde ocorre a redução enzimática da posição 7 e a clivagem do açúcar daunosamina resultando em agliconas acompanhadas de radicais livres, contribuindo para a atividade cardiotóxica da doxorubicina (CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA, 2021).

O clearance plasmático possui predomínio da via de excreção biliar onde 40% do medicamento aparece na bile após 5 dias da administração e apenas 5% a 12% do fármaco e seus metabólitos apareceram na urina no mesmo período (CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA, 2021).

Doxorrubicina é um medicamento administrado preferencialmente por via intravenosa, mas também pode ser utilizado em terapia intravesical de acordo com as indicações. O medicamento não é ativo na forma oral e não deve ser administrado por via intratecal ou intramuscular. Sua utilização também deve contar com equipo de infusão de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5% por tempo mínimo de 3 minutos e máximo de 10 minutos para minimizar o risco de trombose ou extravasamento perivenoso. A posologia recomendada é calculada com base na superfície corpórea do paciente. Quando utilizado sozinho como agente antitumoral isolado, recomenda-se o uso de 60-70mg/m<sup>2</sup>. Se for utilizada juntamente com outros fármacos de ação antitumoral a dose deve ser reduzida para 25-50mg/m<sup>2</sup>, não devendo ultrapassar 550mg/m<sup>2</sup> independentemente do plano e dosagem (CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA, 2021).

Algumas reações adversas que podem ser causadas pela doxorubicina incluem: cardiotoxicidade, leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, diminuição do apetite, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia sinusal, inflamação da mucosa/estomatite, diarreia, vômito, náusea, alopecia, urticária, hiperpigmentação da pele, hiperpigmentação das unhas, entre outros (CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA, 2021).

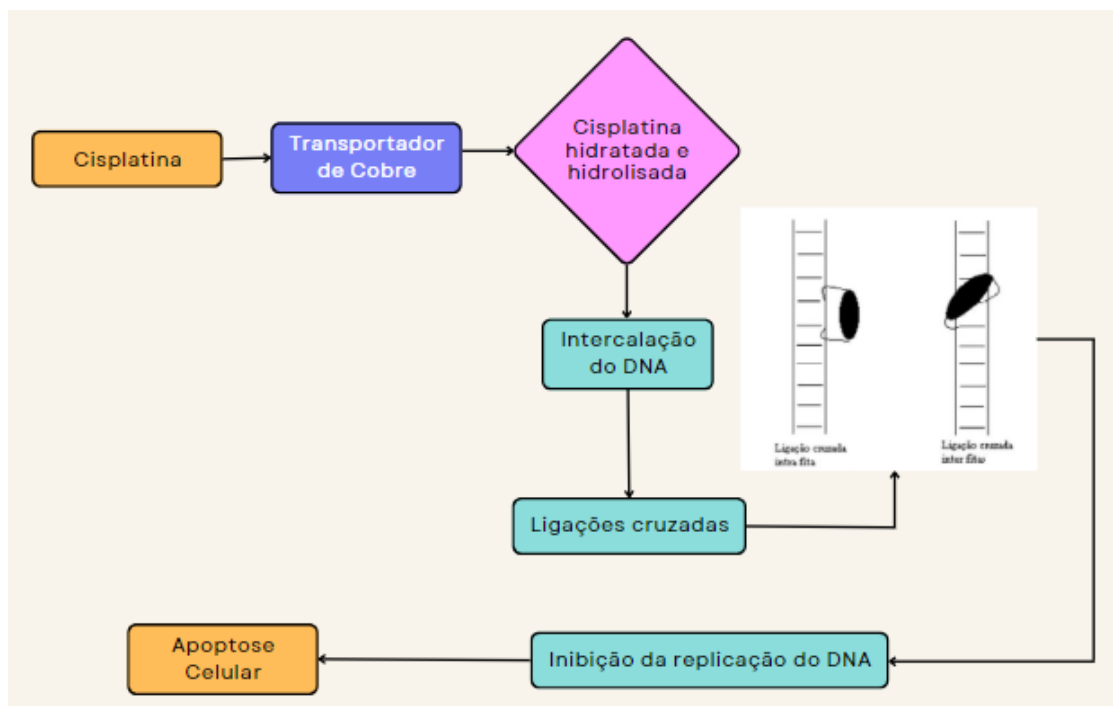
#### 4.3 CISPLATINA

A Cisplatina é um medicamento antineoplásico com propriedades bioquímicas parecidas com a dos agentes alquilantes. Ela é indicada na

poliquimioterapia, ou seja, deve ser utilizada juntamente com outros medicamentos antitumorais comprovados em pacientes com tumor metastático de testículo ou ovário, câncer avançado de bexiga ou carcinomas espino-celulares de cabeça e pescoço (CISPLATINA, 2021).

O fármaco atua inibindo a síntese do DNA pela produção de ligações cruzadas interfitas e intrafitas no DNA (Figura 10). As sínteses de proteínas e RNA também são inibidas, mas em menor extensão (CISPLATINA, 2021).

**Figura 10 - Farmacodinâmica da Cisplatina**



**Fonte:** Adaptado da bula

A meia-vida plasmática da cisplatina é de 30 minutos. Há a ligação da platina, presente na composição da cisplatina, á proteína plasmática que serão eliminados com meia-vida de 5 dias ou mais. Com doses de 20 a 120mg/m<sup>2</sup> as concentrações de platina se tornam mais altas no fígado, próstata e rins. A platina pode permanecer no tecido por até 180 dias.

A excreção de 10 a 40% da platina dentro de 24h pela urina. A cisplatina inalterada consiste na maior parte de platina que é eliminada pela urina após 1h de administração. Pode também haver o acúmulo de platina livre no plasma em

casos de frequência diária da administração do medicamento, não ocorrendo caso o uso seja intermitente.

A Cisplatina deve ser administrada por via intravenosa devendo se atentar à agulha e ao equipo utilizado, não podendo conter materiais com partes de alumínio na preparação ou administração. O alumínio reage com a cisplatina, levando à formação de um precipitado e à perda de potência do fármaco. Como agente antineoplásico único a dose a ser utilizada pode variar de 50-100mg/m<sup>2</sup> com infusão única a cada 3 ou 4 semanas, ou então por infusão lenta como doses de 15-20mg/m<sup>2</sup> por 5 dias a cada 3 ou 4 semanas de acordo com o tipo de tumor e/ou estado do paciente (CISPLATINA, 2021).

As principais reações adversas observadas incluem: insuficiência renal, mielodepressão, anemia, leucopenia, trombocitopenia, náuseas, vômitos, hipocalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, diarreia, anorexia, soluços, erupção cutânea, alopecia, amilase sérica elevada, astenia e malestar. Foram observados casos raros de alterações cardíacas, toxicidade vascular incluindo infarto do miocárdio, arterite cerebral, microangiopatia trombótica e síndrome hemolítica urêmica (CISPLATINA, 2021).

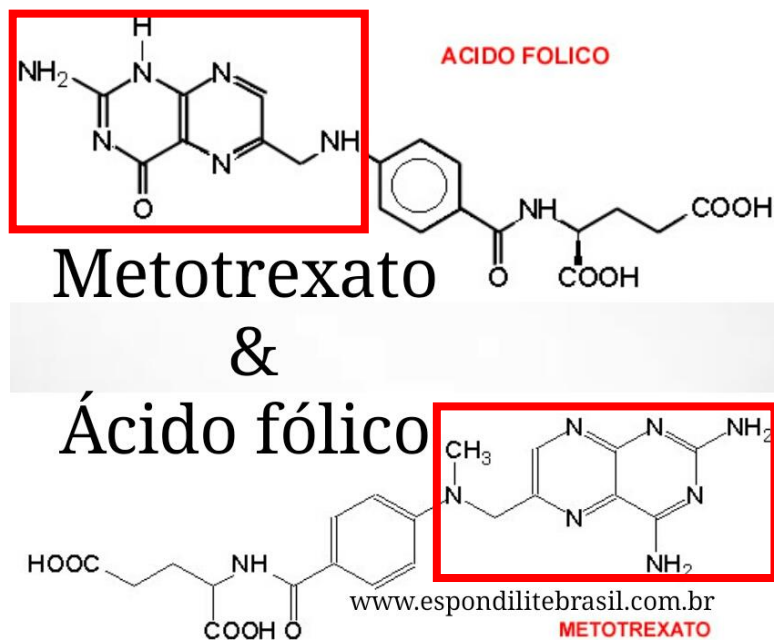
#### 4.4 FOLINATO DE CÁLCIO

O folinato de cálcio é um medicamento indicado em casos de uso de altas doses de metotrexato, característico na terapia do osteossarcoma. Sua utilização visa diminuir a toxicidade e amenizar efeitos adversos da eliminação tardia e na superdose como parte do tratamento quimioterapêutico com metotrexato. Pode também ser usado para outros tratamentos de cânceres e anemias megaloblásticas, por deficiência de folatos, quando a terapia oral não é adequada (FOLINATO DE CÁLCIO, 2021).

A ação antagonista do metotrexato ao ácido fólico produzido pelo organismo se dá devido a cadeia principal serem semelhantes, diferenciando no grupamento R (Figura 11), o que permite que este bloqueie a conversão do ácido fólico em tetraidrofolato por ligação à enzima dihidrofolato redutase. A utilização do folinato de cálcio como antídoto de medicamentos como o metotrexato é recorrente pois este é o derivado 5-formil do ácido tetraidrofolato onde, mesmo com o bloqueio dos antagonistas a enzima diidrofolato redutase, não afeta a

ação do folinato de cálcio permitindo a produção dos ácidos nucleicos (purinas e timinas) para síntese de proteínas, DNA e RNA (FOLINATO DE CÁLCIO, 2021).

**Figura 11** - Molécula Química do Ácido Folínico e do Metotrexato



Fonte: Espondilite Brasil (2016)

A posologia indicativa de folinato de cálcio pode variar de acordo com a dose dos antagonistas de ácido fólico administrada e a liberação retardada do medicamento. Em caso da administração de altas doses de metotrexato (entre 12-15g/m<sup>2</sup>) é indicado que o folinato de cálcio seja utilizado na dosagem de 15mg a cada 6h por um total de 10 doses. Para efetividade do medicamento é necessário que a aplicação seja após 24h do início da administração do metotrexato ou, em caso de superdosagem, após 1h da administração atuando como “resgate” nas duas situações (FOLINATO DE CÁLCIO, 2021).

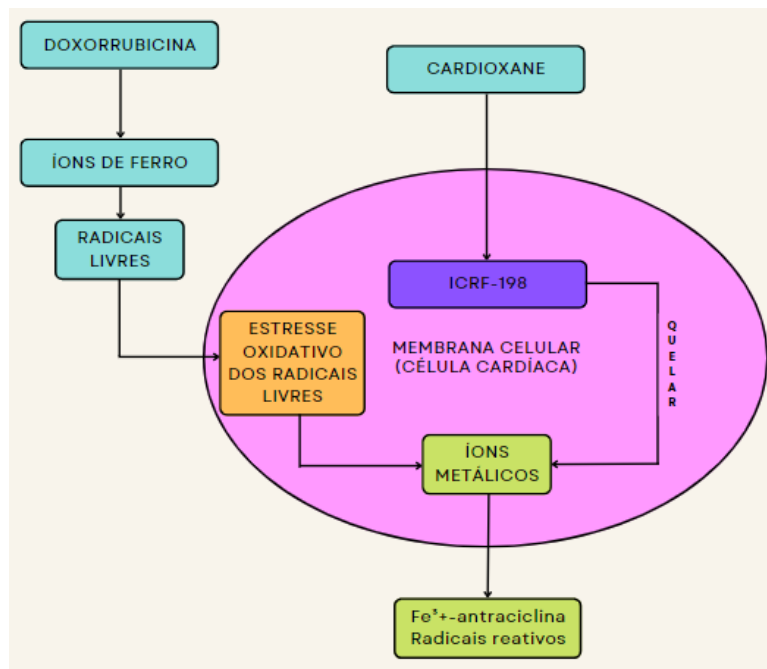
#### 4.5 CARDIOXANE

O cardioxane (cloridrato de dexrazoxano) é um medicamento utilizado para prevenir a cardiotoxicidade provocada pelo uso de doxorrubicina ou

epirrubicina em pacientes adultos com câncer de mama de estágio avançado ou metastático (CARDIOXANE, 2021).

O mecanismo de ação cardioprotetora do Cardioxane ainda não foi totalmente elucidado. No entanto, evidências apontam que o efeito cardiotóxico da doxorubicina deve-se a sobrecarga oxidativa dos radicais livres mediada pelos íons de ferro e liberando estes no músculo cardíaco que fica susceptível a ação do mesmo. Com isso, o Cardioxane é capaz de atravessar rapidamente a membrana celular e ser hidrolisado nas células cardíacas a um produto de anel aberto denominado ICRF-198. Essa molécula é capaz de quelar os íons metálicos, causando a ação cardioprotetora ao prevenir a formação de complexo  $Fe^{3+}$ -antraciclina e da formação de radicais reativos (Figura 12). Ensaios clínicos indicam aumento do benefício da ação cardioprotetora do Cardioxane a medida que a dose de antraciclina cumulativa é aumentada porém não apresenta ação protetora não-cardíaca em caso de toxicidade causada pelas antraciclina (CARDIOXANE, 2021).

**Figura 12 - Farmacodinâmica do Cardioxane**



**Fonte:** Adaptação da bula

A utilização do Cardioxane deve ser feita 30 minutos antes de iniciar o uso da doxorubicina ou epirrubicina e com dose 10 vezes superior. Vale

ressaltar que a eficácia em crianças e adolescente de 0 a 18 anos não foram completamente estabelecidas.

#### 4.6 ESTUDOS

Em 2016, o estudo aberto denominado EURAMOS-1 avaliou 618 pessoas com diagnóstico de osteossarcoma que receberiam o tratamento segundo os protocolos MAP (metotrexato, cisplatina e doxorubicina) ou MAPIE (mesmo esquema adicionando etoposide e ifosfamida). Os pacientes foram divididos em 310 para o protocolo MAP e 308 para o protocolo MAPIE. Os resultados obtidos foram de sobrevida em 153 pessoas no regime MAP contra 154 pessoas no regime MAPIE e de morte em 101 contra 92, respectivamente. Houve também apontamento de eventos adversos pela avaliação de segurança que constatou que 90% dos pacientes MAPIE e 89% dos MAP apresentaram neutropenia e 83% em MAPIE e 78% em MAP apresentaram trombocitopenia. Resultados de toxicidade foram reportados com 24% dos casos em MAPIE contra 12% em MAP. O estudo foi concluído com a não aceitação da utilização de etoposide e ifosfamida visto que sua administração foi associada com aumento da toxicidade sem melhora da sobrevida nos tratamento adjuvante (THE LANCET ONCOLOGY, 2016).

O estudo ESMO-2019 foi um estudo brasileiro com cerca de 97 pessoas com idade média de 27 anos que visava avaliar o tratamento quimioterápico sem utilizar do Metotrexato, porém o mesmo apresentou resultados desfavoráveis na sobrevida dos pacientes quando o medicamento é retirado do protocolo MAP. Dos pacientes, 61 apresentavam doença ressecável localizada dos quais 56 foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante e adjuvante sem o metotrexato. A taxa de sobrevida em 3 e 5 anos obtida foi de 42,4% e 37,1%, resultados desfavoráveis em comparação com o apresentado na literatura para pacientes pediátricos (HARTT, 2019).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS



O protocolo MAP é o principal utilizado atualmente para o tratamento de osteossarcoma e apresenta os melhores resultados. Outros protocolos ainda são estudados para a poliquimioterapia, no entanto não apresentaram resultados significativamente satisfatórios para melhora da sobrevida do paciente para que este fosse substituído. O protocolo MAPIE também é utilizado, porém com menor frequência devido aos seus resultados de toxicidade aumentados. O protocolo apresentado neste trabalho também apresenta medicamentos para controle da toxicidade causada no tratamento MAP e todas as dosagens indicadas estão dentro das especificações e advertências das respectivas bulas do medicamento, sem indicação de superdose inadvertida pela instituição. Mesmo o metotrexato sendo utilizado em altas doses, podendo ser considerado tóxico, a posologia é prevista em bula do medicamento com a obrigatoriedade do uso de folinato de cálcio.

## REFERÊNCIAS

1. BUSSOLOTI, R. M. **Osteossarcoma**. Disponível em: <<https://www.accamargo.org.br/sobre-o-cancer/tipos-de-cancer/osteossarcoma>>. Acesso em: 8 set. 2022.
2. BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. . **Estatística para Osteossarcoma**. Jun. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil/especificos/osteossarcoma>>. Acesso em: 6 set. 2022.
3. BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. . **Estadiamento: estadiar um caso de câncer significa avaliar seu grau de disseminação**. Jun. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer/estadiamento>. Acesso em: 25 out. 2022.
4. BASTOS, M. M. Tania; OSVALDO ANDRÉ SERAFINI, A. O; CARLOS HENRIQUE ESCOSTEGUY BARRIOS, PAULO ANDRÉ VELASCO (ED.). **Osteossarcoma: tratamento e fatores prognósticos**. [s.l.] Revista Brasileira de Ortopedia, 1999. v. 34
5. PAIXÃO, Ana Carolina Freitas Silveira Sobral et al. **PROTOCOLO ESTADUAL DE QUIMIOTERAPIA ANTI NEOPLÁSICA - ONCO-PEDIATRIA**. Aracaju -SE. 2016. v. 3. Disponível em: <https://www.saude.se.gov.br/wp-content/uploads/2021/11/Protocolo-Estadual-de-Quimioterapia-Oncopediatria-Volume-3.pdf>. Acesso em: 27 set. 2022.
6. AMERICAN CANCER SOCIETY. **Key Statistics for Osteosarcoma**. 2020. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/osteosarcoma/about/key-statistics.html>. Acesso em: 16 out. 2022.
7. BURGER, Nathalia Bofill *et al.* **OSTEOSSARCOMA: ATUALIZAÇÃO: osteosarcoma: update. OSTEOSSARCOMA: UPDATE**. 2018. Disponível em: <https://editora.pucrs.br/edipucrs/acessolivre//periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2018-2/arquivos/pdf/28.pdf>. Acesso em: 20 out. 2022.
8. ENGEL, Edgard Eduard; GAVA, Nelson Fabrício. **Tumores Ósseos: princípios de diagnóstico e tratamento. Princípios de Diagnóstico e Tratamento**. 2012. Disponível em: [https://roa.fmrp.usp.br/tumores\\_osseos.pdf](https://roa.fmrp.usp.br/tumores_osseos.pdf). Acesso em: 17 out. 2022.
9. ONCOGUIA. **Causas do Osteossarcoma**. SITE, 13 dez. 2015. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/causas-do-osteossarcoma/8692/1012/>. Acesso em: 20 set. 2022.
10. INCA. **OSTEOSSARCOMA: Versão para Profissionais da Saúde**. SITE, 5 jun. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil/especificos/osteossarcoma/versa-o-para-profissionais-de-saude>. Acesso em: 27 set. 2022.
11. ONCOGUIA. **Quimioterapia para Osteossarcoma**. SITE, 20 out. 2012. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/quimioterapia-para-osteossarcoma/2285/434/>. Acesso em: 23 set. 2022.

12. ONCOGUIA. **Radioterapia para Osteossarcoma**. SITE, 20 out. 2012. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/radioterapia-para-osteossarcoma/2286/434/#:~:text=A%20radioterapia%20externa%20ou%20radioterapia%20convencional%20%C3%A9%20o,realizado%20cinco%20vezes%20na%20semana%2C%20durante%20v%C3%A1rias%20semanas>. Acesso em: 23 set. 2022.
13. VIEIRA, Bruna Sofia Andrade Martins Paiva. **REVISÃO DOS OSTEOSSARCOMAS, ILUSTRADA COM UM CASO CLÍNICO**. 2016. Porto. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/86311/2/165941.pdf>. Acesso em: 25 out. 2022.
14. LOPES, Ana Cristina de Sá. **AVALIAÇÃO DO EFEITO DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO SOBRE EVENTOS CELULARES RELACIONADOS COM A METÁSTASE NO OSTEOSSARCOMA**. 2015. Rio de Janeiro. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/04/1152276/ana-cristina-de-sa-lopes.PDF>. Acesso em: 06 nov. 2022.
15. Metotrexato. [BULA]. Cotia – SP; Laboratório Blau Farmacêutica S/A. 2022. Eliza Yukie Saito. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=metotrexato>. Acesso em 05 Nov. 2022.
16. Cloridrato de Doxorrubicina. [BULA]. São Paulo – SP; Laboratório Glenmark Farmacêutica LTDA. 2021. Gisele Castrillon. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CLORIDRATO%20DE%20DOXORRUBICINA>. Acesso em 05 Nov. 2022.
17. Cisplatina. [BULA]. São Paulo – SP; Laboratório ACCORD Farmacêutica LTDA. 2021. Dra. Jarsonita Alves Serafim. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CISPLATINA>. Acesso em 05 Nov. 2022.
18. Cardioxane. [BULA]. Pindamonhangaba – SP; Laboratório ZODIAC Produtos Farmacêuticos S.A. 2021. Marcia da Costa Pereira. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CARDIOXAN E>. Acesso em 05 Nov. 2022.
19. Folinato de Cálcio. [BULA]. Itapevi – SP; Laboratório EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. 2022. Dra. Ivanete A. Dias Assi. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=FOLINATO%20DE%20CALCIO>. Acesso em 05 Nov. 2022.
20. JOYCE, Michael J.; ILASLAN, Hakan. **Visão geral dos tumores ósseos e articulares**. 2020. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculosquel%C3%A9tico/tumores-dos-ossos-e-das-articula%C3%A7%C3%B5es/tumores-%C3%B3sseos-malignos-prim%C3%A1rios>. Acesso em: 18 nov. 2022.
21. Comparação de MAPIE versus MAP em pacientes com má resposta à quimioterapia pré-operatória para osteossarcoma de alto grau recém-diagnosticado (EURAMOS-1): um estudo controlado randomizado internacional aberto. **The Lancet Oncology**, THE LANCET: Elsevier Ltd., ed. 10. 25 ago. 2016. Disponível em:

- [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)30214-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)30214-5/fulltext). Acesso em: 20 nov. 2022.
22. HARTT, Valéria. **ESMO 2019: estudo brasileiro discute quimioterapia no osteossarcoma**. 2019. ONCONEWS. Disponível em: <https://www.onconews.com.br/site/coberturasespeciais/2019/esmo-2019/4459-esmo-2019-estudo-brasileiro-discute-quimioterapia-no-osteossarcoma.html>. Acesso em: 20 nov. 2022.
23. American Cancer Society. **Childhood and adolescent cancer**. 2021. Disponível em: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#!/childhood-cancer>. Acesso em: 20 nov. 2022.
- American Cancer Society. **Chemotherapy and Other Drugs for Osteosarcoma**. 2020. Disponível em: [https://www.cancer.org/cancer/osteosarcoma/treating/chemotherapy.html#written\\_by](https://www.cancer.org/cancer/osteosarcoma/treating/chemotherapy.html#written_by). Acesso em: 15 nov. 2022.