



MARÍLIA BERLOFA VISACRI

“ESTUDO DAS REAÇÕES ADVERSAS, QUALIDADE DE VIDA E EXCREÇÃO DE CISPLATINA NA URINA DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO EM QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA”

CAMPINAS

2013



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MARÍLIA BERLOFA VISACRI

“ESTUDO DAS REAÇÕES ADVERSAS, QUALIDADE DE VIDA E EXCREÇÃO DE CISPLATINA NA URINA DE PACIENTES COM CANCER DE CABEÇA E PESCOÇO EM QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA”

Orientador(a): Profa. Dra. Patrícia Moriel

Co-Orientador(a): Profa. Dra. Carmen Silvia Passos Lima

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção de título de Mestre em Ciências Médicas, área de concentração em Ciências Biomédicas.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA MARÍLIA BERLOFA VISACRI E ORIENTADA PELO PROF^º DR^º PATRÍCIA MORIEL.

Assinatura do Orientador

CAMPINAS

2013

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

- V82e Visacri, Marília Berlofa, 1989-
Estudo das reações adversas, qualidade de vida e excreção da cisplatina na urina de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em quimioterapia e radioterapia / Marília Berlofa Visacri. – Campinas, SP : [s.n.], 2013.
- Orientador: Patrícia Moriel.
Coorientador: Carmen Silvia Passos Lima.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.
1. Neoplasias de cabeça e pescoço. 2. Cisplatina. 3. Toxicidade de drogas. 4. Excreção. 5. Qualidade de vida. I. Moriel, Patrícia,1972-. II. Lima, Carmen Silvia Passos,1957-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Study of adverse reactions, quality of life and cisplatin excretion in urine of head and neck cancer patients in chemotherapy and radiotherapy

Palavras-chave em inglês:

Head and neck neoplasms

Cisplatin

Drug toxicity

Excretion

Quality of life

Área de concentração: Ciências Biomédicas

Titulação: Mestra em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Patrícia Moriel [Orientador]

Leonardo Régis Leira Pereira

Erich Vinicius de Paula

Data de defesa: 26-07-2013

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
MARÍLIA BERLOFA VISACRI

Orientador (a): PROF(A). DR(A). PATRÍCIA MORIEL


Co-Orientador (a): CARMEN SILVIA PASSOS LIMA

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). PATRÍCIA MORIEL



2. PROF(A). DR(A). LENARDO RÉGIS LEIRA PEREIRA



3. PROF(A). DR(A). ERICH VINICIUS DE PAULA



Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas

Data: 26 de julho de 2013

Dedico este trabalho...

À Deus por me proporcionar
iluminação, foco, coragem,
inspiração e ação.

Aos meus pais, Ivani e José Carlos, por serem meus
exemplos de honestidade,
pelo amor incondicional e por
serem os maiores
investidores dos meus
sonhos, inclusive deste
grande sonho.

À minha tia e madrinha, Sara, por ser minha
referência de educadora
desde a infância.

À minha avó Francisca, pelo amor, carinho e toda
ajuda durante a vida.

À todos os pacientes oncológicos que aguardam
ansiosamente pela cura do
câncer e de tratamentos
livres de efeitos indesejados.

AGRADECIMENTOS

A Deus, aos meus pais e família, por serem a base da minha existência.

À minha orientadora e amiga, Prof^a Dr^a Patrícia Moriel, que proporcionou a minha introdução à vida científica. Também pela rica convivência, companheirismo e pela forma que tem me conduzido pelo mundo da ciência. Por ser o meu exemplo e espelho para o futuro.

À minha co-orientadora, Prof^a Dr^a Carmen S. P. Lima, pela co-orientação.

À Prof^a Dr^a Priscila Gava Mazzola.

Aos membros da banca examinadora deste trabalho.

À equipe de pesquisa em Oncologia (Cinthia, Grazielle, Pamela, Anna Paula, Noelle, Luciana, Roseane, Rafaela, Bruna, Leisa, Guilherme, Ericka, Tatiane, Eder) por toda ajuda, viabilização do projeto, pela paciência, pela amizade, união e carinho, pelos momentos de alegria proporcionados.

Às amigas do Grupo de Pesquisa em Atenção Farmacêutica e Farmácia Clínica da UNICAMP por estarem sempre dispostas a compartilhar as dificuldades, angústias, dúvidas e frutos da pesquisa.

À Faculdade de Ciências Médicas (FCM) e Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) por disponibilizar toda a base para construção de profissionais e pesquisadores competentes.

Aos funcionários do Hospital de Clínicas (HC), inclusive toda equipe multiprofissional do Ambulatório de Oncologia e Quimioterapia, que ajudaram na realização desta pesquisa.

Aos pacientes do Ambulatório de Oncologia pela confiança.

À equipe de estatística da FCM pelas análises realizadas.

À CAPES, FAPESP e PIBIC pelo auxílio financeiro à pesquisa.

A todos os verdadeiros amigos que fazem parte da minha vida.

"A oncologia foi a especialidade que, por excelência, se viu confrontada com a necessidade de avaliar as condições de vida dos pacientes que tinham sua sobrevida aumentada devido aos tratamentos realizados, já que, muitas vezes, na busca de acrescentar anos à vida, era deixada de lado a necessidade de acrescentar vida aos anos" (Fleck et al., 1999).

O câncer de cabeça e pescoço corresponde aos tumores localizados no trato aerodigestivo superior, como cavidade oral, faringe e laringe. O tratamento mais efetivo consiste na quimioterapia com altas doses de cisplatina e radioterapia, entretanto, seu uso é limitado devido às reações adversas, o que pode provocar redução da qualidade de vida destes pacientes. Estudo sobre farmacêuticos monitorando concomitantemente reações adversas, excreção de antineoplásicos e qualidade de vida são escassos. O objetivo deste trabalho foi estudar as reações adversas, qualidade de vida e excreção da cisplatina na urina de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em quimioterapia com cisplatina e radioterapia. Foi realizado um estudo clínico observacional, longitudinal prospectivo, quantitativo, com amostragem consecutiva, realizado de maio de 2011 a janeiro de 2013 no Hospital de Clínicas/UNICAMP. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 80 anos, com diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, em seu primeiro dia (caso novo) no Ambulatório de Oncologia Clínica, que receberam como conduta terapêutica quimioterapia com cisplatina (80 ou 100 mg/m²) e radioterapia concomitante. Pacientes foram acompanhados pela equipe de farmácia clínica no dia do caso novo, retorno 1 (pré quimioterapia), dia da quimioterapia e quatro dias subsequentes (dia 1 ao dia 5) e retorno 2 (após primeiro ciclo de quimioterapia). Foram caracterizados quanto aos dados demográficos e características do tumor. Foram investigadas as reações adversas hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia, plaquetopenia), renal, gastrintestinais (náusea, vômito e diarreia), dermatológica (alopecia) e geral (fadiga), além de perda de peso. Todas as reações também foram classificadas quanto à gravidade, segundo os Critérios Comuns de Toxicidade (CTCAE - versão 4). A qualidade de vida foi mensurada através da aplicação do questionário da Universidade de Washington (UW-QoL - versão 4). A excreção da cisplatina na urina foi avaliada por HPLC em 3 períodos: 0-12 horas, 12-24 horas e 24-48 horas após administração de cisplatina. Os pacientes foram estudados em um único grupo e também em grupos divididos segundo a dose recebida de cisplatina no primeiro ciclo (grupo 80: 80 mg/m²; grupo 100: 100 mg/m²). Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente ($p < 0,05$). Foram incluídos inicialmente 95 pacientes, mas 36 foram descontinuados antes de iniciar tratamento, resultando em 59 pacientes estudados (grupo 100: n=41; grupo 80: n=18). Os sujeitos apresentaram idade média de $55,6 \pm 9,4$ anos, sendo a maioria

homens, brancos, de baixa renda e pouca escolarização, casados, afastados do trabalho, tabagistas e etilistas acentuados, com tumores de faringe. As reações mais observadas foram anemia (81,4%), linfopenia (78,0%), náusea (64,4%), alteração do *clearance* de creatinina (63,2%) e fadiga (60,4%), com predomínio de grau 1 e 2. Pacientes de ambos os grupos tiveram reduções significativas nas contagens de células sanguíneas e *clearance* de creatinina e não diferiram entre si nestes parâmetros; já o aumento da creatinina sérica foi significativo apenas para o grupo 100 e total. Em relação à gravidade das reações estudadas, apenas o vômito foi estatisticamente mais severo no grupo 100. Foi observada redução significativa na qualidade de vida dos pacientes do grupo 100 após início do tratamento, o que não ocorreu para o grupo 80 e total. O período de maior excreção de cisplatina é de 0 a 12 horas após a quimioterapia e não houve diferença entre os grupos. Ainda, a quantidade de cisplatina excretada não influenciou no surgimento e gravidade das reações adversas. Este trabalho ressalta a importância do farmacêutico no monitoramento de reações adversas e seu envolvimento com a farmacocinética na investigação de fatores preditores de toxicidades. Sugere-se que sejam realizadas mais investigações em nível de farmacogenética e farmacocinética para complementação dos achados.

Palavras-chave: neoplasias de cabeça e pescoço; cisplatina; toxicidade de drogas; excreção; qualidade de vida.

Head and neck cancer corresponds to tumors located in the upper aerodigestive tract, such as the oral cavity, pharynx and larynx. The most effective treatment consists of high doses of cisplatin chemotherapy and radiotherapy, however, their use is limited due to adverse reactions, which may lead to reduced quality of life of these patients. Study of pharmacists concurrently monitoring adverse reactions, excretion of antineoplastic and quality of life are rare. The aim of this work was to study the adverse reactions, quality of life and urinary excretion of cisplatin in patients with head and neck cancer receiving cisplatin chemotherapy and radiotherapy. An observational, longitudinal, prospective, quantitative clinical trial with consecutive sampling was conducted during May 2011 to January 2013 at the Hospital of Clinics/UNICAMP. Patients between 18 and 80 years old of both sexes were included, with a diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma, on their first day (new case) in Oncology Outpatient Clinic, who received cisplatin chemotherapy (80 or 100 mg/m²) and concurrent radiotherapy as therapeutic conduct. Patients were followed up by clinical pharmacy team on new case, return 1 (pre-chemotherapy), the day of chemotherapy, and four subsequent days (day 1 to day 5) and return 2 (after first cycle of chemotherapy). They were characterized according to demographic data and tumor characteristics. The present study investigated hematological adverse reactions (anemia, leukopenia, neutropenia, lymphopenia, thrombocytopenia), renal, gastrointestinal (nausea, vomiting and diarrhea), dermatologic (alopecia) and general (fatigue), besides weight loss. All reactions were also classified based on severity according to Common Toxicity Criteria (CTCAE - version 4). Quality of life was measured by applying the questionnaire of the University of Washington (UW-QoL - version 4). Cisplatin excretion in urine was evaluated by HPLC in three periods: 0-12 hours, 12-24 hours and 24-48 hours after administration of cisplatin. Patients were studied in a single group and also in divided groups according to received dose of cisplatin during the first cycle (group 80: 80 mg/m²; group 100: 100 mg/m²). Results were statistically analyzed (p<0.05). Initially, 95 patients were included, but 36 were discontinued before beginning treatment, so 59 patients were analyzed (group 100: n = 41; group 80: n = 18). The mean age of individuals was 55.6 ± 9.4 years old, mostly of them male, white, of low income and low levels of schooling, married, out of work, accentuated smokers and drinkers, with pharyngeal tumors. Most frequently observed

reactions were anemia (81.4%), lymphopenia (78.0%), nausea (64.4%), change in creatinine clearance (63.2%) and fatigue (60.4%), with prevalence of grade 1 and 2. Patients from both groups had significant reductions in blood cell counts and creatinine clearance, and were not different between them in these parameters; whereas the increase in serum creatinine was significant only for the group 100 and total. Regarding severity of reactions studied, only vomiting was statistically more severe in group 100. A significant reduction in quality of life of patients in group 100 after the beginning of treatment was observed, which did not occur for groups 80 and total. The period of higher excretion of cisplatin is 0-12 hours after chemotherapy and there was no difference between groups. Moreover, the amount of excreted cisplatin did not influence on the onset and severity of adverse reactions. This work emphasizes the importance of the pharmacist in monitoring adverse drug reactions and their involvement with pharmacokinetics in the investigation of predictors of toxicity. It is suggested that further investigations should be carried out at pharmacogenetics and pharmacokinetics levels to complement the findings.

Key-words: head and neck neoplasms, cisplatin; drug toxicity; excretion; quality of life.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ANVISA**= Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- ATP**= Adenosina Trifosfato
- AVC**= Acidente Vascular Cerebral
- CDDP**= Cisplatina
- CHCM**= Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
- CTZ**= Zona do gatilho quimiorreceptora
- CV**= Centro do Vômito
- CYP450**= complexo enzimático citocromos P450
- DATASUS**= Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
- DDTC**= Dietilditiocarbamato
- DNA**= Ácido Desoxirribonucleico
- EBV**= vírus Epstein-Barr
- ERNs**= Espécies Reativas de Nitrogênio
- EROs**= Espécies Reativas de Oxigênio
- FCM**= Faculdade de Ciências Médicas
- GM-CSF**= Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos
- GSH**= Glutathiona-S-transferase
- HCM**= Hemoglobina Corpuscular Média
- HPLC**= Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
- HPV**= Papilomavírus
- Ht**= Hematócrito
- IMC**= Índice de Massa Corpórea
- KPS**= Índice de Karnofsky
- MTs**= Metalotioneínas
- OCT**= Organic Cation Transporter
- OMS**= Organização Mundial de Saúde
- PRM**= Problemas Relacionados a Medicamentos

LISTA DE ABREVIATURAS

PW= Pharmacotherapy Workup

RBC= Contagem de Células Vermelhas do Sangue

RDW= Distribuição de Hemácias por Volume

SIADH= Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético

SUS= Sistema Único de Saúde

TCLE= Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNICAMP= Universidade Estadual de Campinas

VCM= Volume Corpuscular Médio

UBS= Unidade Básica de Saúde

UW-QoL= Questionário de Avaliação de Qualidade de Vida da Universidade de Washington

5-HT₃ = Serotonina

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Mecanismos de nefrotoxicidade induzidos por cisplatina.....	41
Quadro 2. Aumento do risco para reações adversas a cisplatina.....	48
Quadro 3. Prescrição da quimioterapia.....	63
Quadro 4. Índice de Karnofsky.....	68
Quadro 5. Escolaridade, situação/condição de trabalho, renda e estado civil.....	69
Quadro 6. Classificação do tabagismo.....	70
Quadro 7. Classificação do etilismo.....	70
Quadro 8. Classificação do tumor.....	71
Quadro 9. Gravidade das reações adversas (hematológicas e renal).....	73
Quadro 10. Gravidade das reações adversas (gastrointestinais e fadiga).....	75
Quadro 11. Gravidade das reações adversas (alopecia).....	76
Quadro 12. Gravidade das reações adversas (perda de peso).....	77
Quadro 13. Protocolo de tratamento e profilaxia da êmese tardia.....	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos pacientes estudados (variáveis numéricas).....	86
Tabela 2. Características dos pacientes estudados (variáveis categóricas).....	87
Tabela 3. Características dos pacientes estudados (tabagismo e etilismo).....	88
Tabela 4. Caracterização do tumor dos pacientes estudados.....	89
Tabela 5. Índice de Karnofsky antes e após quimioterapia.....	90
Tabela 6. Uso de sonda e traqueostomia antes e após quimioterapia.....	91
Tabela 7. Hemoglobina, série branca e plaquetas antes e após quimioterapia.....	92
Tabela 8. RBC, Ht e índices hematimétricos antes e após quimioterapia.....	93
Tabela 9. Anemia (graus de toxicidade).....	94
Tabela 10. Leucopenia (graus de toxicidade).....	94
Tabela 11. Neutropenia (graus de toxicidade).....	95
Tabela 12. Linfopenia (graus de toxicidade).....	95
Tabela 13. Plaquetopenia (graus de toxicidade).....	96
Tabela 14. Creatinina e <i>clearance</i> de creatinina antes e após quimioterapia.....	97
Tabela 15. Aumento de creatinina (graus de toxicidade).....	98
Tabela 16. Redução do <i>clearance</i> de creatinina (graus de toxicidade).....	98
Tabela 17. Náusea (graus de toxicidade).....	99
Tabela 18. Náusea (Dia 1 ao Dia 5).....	99
Tabela 19. Vômito (graus de toxicidade).....	100
Tabela 20. Vômito (Dia 1 ao Dia 5).....	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 21. Adesão ao protocolo antiemético.....	101
Tabela 22. Diarreia (graus de toxicidade).....	102
Tabela 23. Diarreia (Dia 1 ao Dia 5).....	102
Tabela 24. Fadiga (graus de toxicidade).....	104
Tabela 25. Fadiga (Dia 1 ao Dia 5).....	104
Tabela 26. Alopecia (graus de toxicidade).....	104
Tabela 27. Peso e IMC antes e após a quimioterapia.....	105
Tabela 28. Perda de peso (graus de toxicidade).....	106
Tabela 29. Frequência das reações adversas estudadas.....	107
Tabela 30. Qualidade de vida (dia do caso novo).....	109
Tabela 31. Qualidade de vida (retorno 1).....	110
Tabela 32. Qualidade de vida (retorno 2).....	111
Tabela 33. Excreção de cisplatina na urina.....	113

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Conformação <i>cis</i> da molécula de cisplatina.....	33
Figura 2. Reação entre cisplatina e DNA.....	34
Figura 3. atendimentos médicos e farmacêuticos.....	64
Figura 4. Classificação Dia 1 ao Dia 5.....	74
Figura 5. Pacientes incluídos e descontinuados.....	85
Figura 6. Frequência e gravidade das reações estudadas	108

RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. INTRODUÇÃO.....	27
2. OBJETIVO.....	57
3. METODOLOGIA.....	59
4. RESULTADOS.....	83
5. DISCUSSÃO.....	117
6. CONCLUSÃO.....	132
7. REFERÊNCIAS.....	133
8. ANEXO.....	159
9. APÊNDICE.....	167

1. INTRODUÇÃO

1.0. O Câncer

O câncer é um termo genérico usado para agrupar um grande número de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. 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, e que podem invadir tecidos adjacentes e se alojarem em outras partes do corpo, este último processo é designado metástase (1). A palavra “câncer” tem origem latina e significa “caranguejo” (2). 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 (3).

As alterações bioquímicas que geram a neoplasia podem ocorrer em genes denominados supressores tumorais e protooncogenes. Em células normais, os primeiros são ativos e os segundos são inativos. Quando inativos, os genes supressores tumorais são incapazes de produzir proteínas responsáveis pela parada do ciclo celular de células transformadas. Quando ativados, os protooncogenes se tornam oncogenes e induzem a multiplicação desenfreada dessas células formando os tumores. Os fatores de risco envolvidos com os danos nesses genes podem ser encontrados no meio ambiente, em 80% dos casos, ou podem ser hereditários. Dentre os fatores ambientais, pode-se citar álcool e tabaco, vírus, inflamação, fatores físicos e químicos do meio ambiente, dieta, obesidade, sedentarismo, entre outros (4).

O câncer ainda é uma das doenças que mais causam temor na sociedade por ter se tornado um estigma de mortalidade e dor. Em 2008, 7,3 milhões de mortes ocorreram no mundo devido aos tumores malignos, representando 13% de todas as mortes ocorridas neste ano. Os principais tipos de câncer que levaram a morte foram:

pulmão (1,37 milhões), estômago (736 mil), fígado (695 mil), colorretal (608 mil), mama (458 mil) e o cervical (275 mil). Para o ano de 2030, estima-se que ocorrerão 13,1 milhões de óbitos (1).

Em relação ao Brasil, os tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012, em ambos os sexos, foi o pele não melanoma (62.680 casos novos para homens e 71.490 para mulheres). Em seguida estavam os de próstata e traqueia/brônquios/pulmão para homens (60.180 e 17.210 casos novos, respectivamente) e mama e colo de útero para mulheres (52.680 e 17.540 casos novos, respectivamente) (5).

Segundo os dados obtidos do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), no ano de 2010, o maior número de óbitos devido ao câncer ocorreu no estado de São Paulo (45.437 óbitos), sendo que a maior taxa de mortalidade foi encontrada no Rio Grande do Sul (153,8 óbitos/100 mil habitantes) (6).

1.1. Epidemiologia do Câncer de Cabeça e Pescoço

O termo carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço é usado para descrever tumores identificados na cavidade oral, faringe, fossa nasal, seios paranasais, laringe, glândulas salivares e tireóide, isto é, tumores malignos localizados no trato aerodigestivo superior (7). É o tipo histológico mais frequente, presente em 90% dos cânceres de cabeça e pescoço (8). As localizações mais acometidas são a cavidade oral, faringe e laringe, com menor incidência nos sítios remanescentes, como tireoide e glândulas salivares (9).

Ele é um dos cinco tumores mais comuns do mundo. Cerca de 650.000 novos casos de portadores do tumor são identificados a cada ano em todo o mundo e, 75% deles apresentam a doença em estágios avançados (III ou IV). O tumor determina

mais de 350.000 mortes ao ano (10). Para os tumores de cavidade oral e faringe, estima-se que em 2013 ocorram 41.380 casos novos e 7.890 mortes nos Estados Unidos (11).

No Brasil, o maior índice de tumores de cavidade oral e laringe está localizado na região sul-sudeste. Estima-se que as maiores taxas brutas de incidência de tumores de cavidade oral em homens sejam dos estados do Rio de Janeiro, São Paulo e Espírito Santo e Paraná (18,98, 15,38, 14,86 e 12,30/100 mil habitantes, respectivamente). Para os tumores de laringe, os estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná e São Paulo são os que apresentam maiores taxas brutas em homens (10,68, 8,80, 8,62 e 8,46/100 mil habitantes, respectivamente) (5).

O câncer de cabeça e pescoço tem prevalência no sexo masculino (8). Entretanto, foi observado o declínio desta proporção nos últimos anos, possivelmente devido ao fato de que as mulheres adquiriram os hábitos antes considerados masculinos, como o tabagismo e a ingestão de bebidas alcoólicas, que são um dos fatores relacionados ao surgimento destes tumores (12). Em relação à faixa etária, há evidências epidemiológicas de que a incidência do câncer de cabeça e pescoço aumenta com a idade e que é raro em pacientes jovens. Apenas 4 a 6% ocorrem em indivíduos com menos de 40 anos, mas essa incidência vem aumentando em vários países (13). Na Europa, 98% dos pacientes têm mais de 40 anos de idade (9).

O estilo de vida é capaz de influenciar o aparecimento de câncer. O tabaco e o álcool são os dois maiores fatores de risco para o câncer de cabeça e pescoço (14), principalmente os de cavidade oral, laringe e faringe, que estão mais expostos a estes agentes (15). O cigarro possui hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, aldeídos e aminas aromáticas, que formam adutos com o ácido desoxirribonucleico (DNA) induzindo mutações. O álcool é metabolizado à acetaldeído, que forma adutos com proteínas, estes responsáveis pela produção de anticorpos, inativação de

enzimas e prejuízo no sistema de reparo do DNA. O álcool também pode agir como solvente, facilitando a entrada de outros carcinógenos nas células, bem como provocar peroxidação lipídica, resultando na produção de radicais livres (9,16).

Sabe-se que o risco desses tumores aumenta com o número de cigarros fumados e com a duração do tabagismo (17). Um estudo de coorte que acompanhou o hábito tabágico de médicos britânicos durante 50 anos mostrou que a mortalidade por câncer de cabeça e pescoço é sete vezes maior em fumantes do que não fumantes, e três vezes maior em ex-fumantes do que não fumantes (18). Quando utilizados juntos, álcool e tabaco multiplicam o risco de desenvolvimento do tumor (15). Entretanto, também foi observado que entre inúmeros tabagistas e etilistas agressivos, apenas uma parcela desenvolve câncer de cabeça e pescoço. Isso pode ser explicado pela presença de polimorfismos nos genes responsáveis pela produção de enzimas de fase I (como a CYP1A1 e CYP2E1) e fase II (como glutationa-S-transferase e n-acetil-transferase) que atuam na ativação e detoxificação dos carcinógenos e pró-carcinógenos, conferindo susceptibilidade diferencial ao câncer (19).

Numerosos trabalhos tem analisado o padrão de dieta como influência para o desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço. Eles sugerem que a dieta a base de cereais refinados (20,21), produtos de origem animal (21,22) e bebidas quentes à base de mate (23) podem ter associação com o câncer de cabeça e pescoço, enquanto frutas, vegetais (sem amido, ricos em carotenóides, vitamina C, outras vitaminas antioxidantes e flavonóides) e óleo de oliva conferem proteção a este tipo de câncer (20-22,24,25). No estudo de Edefonti et al. (21), dieta a base de gordura foi associada positivamente ao câncer de laringe, mas se apresentou como fator de proteção para os tumores de boca e faringe.

Exposições ocupacionais podem ter relação com o surgimento de câncer que, diferentemente da dieta, álcool e tabaco, são involuntárias e afetam trabalhadores

muitas vezes inconscientes a elas. O seu papel na etiologia do câncer de cabeça e pescoço permanece incerto (26). Foram encontradas evidências de que o asbesto, também conhecido como amianto, está associado a um risco aumentado para câncer de laringe. Ainda, os fumos de soldagem, com os quais metalúrgicos frequentemente mantém contato, estão associados a risco aumentado de cânceres de faringe e de laringe (27). Também tem sido sugeridas associações entre câncer de cabeça e pescoço e exposições ao formaldeído (28), carvão (29,30), pó de cimento (31) e sílica (32,33). Em relação às profissões, há relatos de risco aumentado para motoristas (34,35), pintores (36,37), pedreiros (38,39), trabalhadores têxteis (38,35) e açougueiros (39). No entanto, nenhuma dessas associações está firmemente estabelecida.

Além disso, infecções virais também estão associadas ao desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço, como vírus Epstein-Barr (EBV) e o papilomavírus (HPV). Sabe-se que 20 a 25% de todos os casos de câncer de cabeça e pescoço estão associados à oncogenes do HPV (40-42), particularmente o HPV tipo 16 (42), sendo a orofaringe a localização mais acometida (43), e maior incidência em jovens com vários parceiros sexuais e praticantes de sexo oral (44). Em relação ao EBV, quase todos os casos de câncer de nasofaringe estão associadas a este vírus, cujo genoma é identificado em mais que 90% dos casos endêmicos (45).

Existem casos de câncer de cabeça e pescoço em pacientes não expostos a nenhuma das condições citadas anteriormente. Isso reforça a participação de outros fatores etiológicos na carcinogênese da cabeça e pescoço, por exemplo, a predisposição genética (9,46). Tem sido observada a associação entre câncer oral e certos grupos étnicos, como os judeus *Ashkenazi* (47). Além disso, pacientes com Anemia de Falconi e Síndrome de Li-Fraumeni podem ter risco elevado para o câncer de cabeça e pescoço (48,49).

Vários estudos citogenéticos e moleculares investigaram a ocorrência de alterações genéticas em tumores de cabeça e pescoço, demonstrando que ativação de oncogenes, tais como: *ciclina D1*, *H-ras*, *c-myc*, *EGFR*; e inativação de genes supressores de tumor, como: *P16*, *TP53*, *P21* estão envolvidas no desenvolvimento da doença (16,46,50,51).

1.2. Tratamento do Câncer de Cabeça e Pescoço

O estabelecimento do planejamento terapêutico do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço baseia-se principalmente em parâmetros clínicos, radiológicos e histopatológicos, os quais consistem no local do tumor primário e no sistema de estadiamento TNM, ou seja, no tamanho do tumor (T), na presença de metástase em linfonodos cervicais (N) e de metástase à distância (M). Para pacientes com estágios avançados, em que a cirurgia é contra-indicada, a “*Meta Analysis of Chemotherapy of Head and Neck Cancer (MACH-NC) Collaborative Group*” indica que o melhor tratamento para o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço deve incluir quimioterapia com um derivado de platina, concomitante a radioterapia convencional. Os resultados da MACH-NC mostram que a quimiorradiação oferece um ganho de 8% na sobrevida desses pacientes em 5 anos, com 19% de redução no risco de morte quando comparado com a radioterapia exclusiva (52). O regime mais utilizado, e validado nos estudos de fase 3, consiste em altas doses de cisplatina (100mg/m² a cada 3 semanas) concomitante a radioterapia (53,54). Entretanto, a quimiorradiação é insegura pelo alto risco de grave toxicidade (55).

1.2.1. A Cisplatina

Os complexos de coordenação da platina como agentes citotóxicos foram identificados pela primeira vez em meados dos anos 60 por Barnett Rosenberg e colaboradores (56,57). A cisplatina, cis-diamina-dicloroplatina (II) (CDDP), foi a primeira a ser descoberta, mostrando-se capaz de tratar o câncer testicular, os cânceres ginecológicos, principalmente o de ovário, os gastrointestinais, geniturinários, de pulmão, e o câncer de cabeça e pescoço (58).

Trata-se de um complexo de coordenação plana hidrossolúvel contendo um átomo de platina central cercado por dois átomos de cloro e dois grupos amônia (59). Evidenciado em seu próprio nome e na figura 1, é um composto de conformação *cis*. As avaliações iniciais mostraram que, em uma mesma série, o isômero *cis* era ativo, enquanto o correspondente isômero *trans* era inativo (60,61).

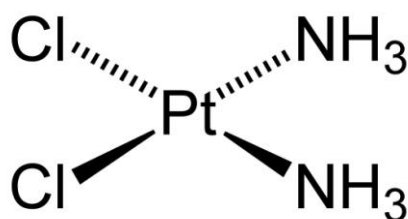


Figura 1. Conformação *cis* da molécula de cisplatina.

Sua ação citotóxica é análoga à dos agentes alquilantes. Quando entra na célula, o íon cloreto (Cl⁻) dissocia-se, deixando um complexo reativo que reage com a água e, então, interage com o DNA da seguinte forma: 1- Formação de ligações covalentes com o DNA, preferencialmente na posição N7 da guanina e adenina; 2- Reação com 2 diferentes sítios do DNA produzindo ligações intracadeias (>90%) ou

intercadeias (<5%); 3- Formação dos complexos DNA-platina que são capazes de inibir a síntese de DNA e, conseqüentemente, a sua transcrição; 4- Indução de apoptose nas células tumorais; 5- Ligação às proteínas nucleares e citoplasmática que também resulta em efeito citotóxico (62,63). Além de se ligar com o DNA genômico, a cisplatina se liga ao DNA mitocondrial, reduzindo a produção de adenosina trifosfato (ATP), a atividade das ATPases, alterando o conteúdo de cálcio intracelular, reduzindo a taxa de respiração celular, que resulta na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e peroxidação lipídica das células (64,65). A figura 2 representa uma ligação intracadeia entre platina e duas guaninas do DNA.

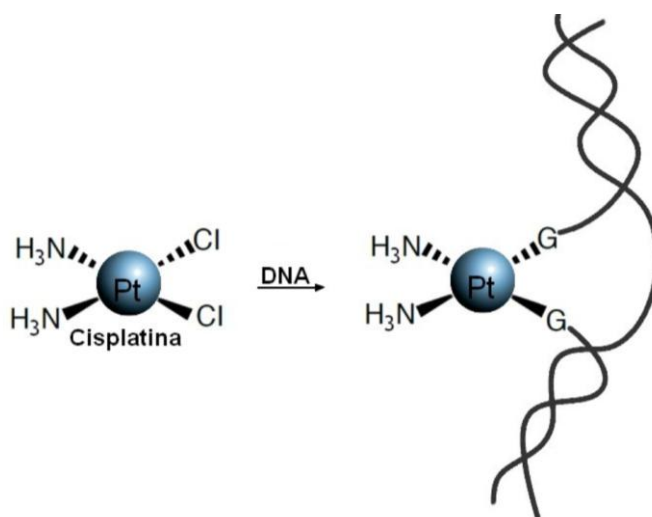


Figura 2. Reação entre cisplatina e DNA: formação de ligação intracadeia entre platina e duas bases nitrogenadas guaninas.

Após administração endovenosa, 90% da cisplatina forma ligações covalentes com as proteínas plasmáticas, como a albumina, transferrina e gamaglobulina (66), assim, é distribuída para os tecidos, principalmente rins, fígado e próstata (67-69). A cisplatina possui um volume de distribuição de 11 a 12 L/m² (70).

Sua metabolização não ocorre como a maioria dos xenobióticos, ou seja, pelo complexo enzimático *citocromos* P450 (CYP450). A formação de conjugados entre a glutationa-S-transferase (GSH) e cisplatina constitui um importante passo em sua inativação e eliminação das células. Evidências mostram que a depleção de GSH *in vitro* aumenta a sensibilidade de células de carcinoma de bexiga à cisplatina (71). Ainda, polimorfismos nos genes envolvidos com um aumento da produção de GSH conferem resistência a pacientes com câncer de ovário e de cabeça e pescoço tratando com cisplatina (72-74).

A cisplatina também é inativada por ligação com proteínas chamadas metalotioneínas (MTs). Estudos clínicos e *in vitro* mostram formas de conferir resistência à cisplatina: presença de elevadas concentrações de MTs (74) e transfecção celular de MTs (75). As proteínas de transporte do cobre ATP7A e ATP7B (76-78) e membros da família ABCC (79-80) também atuam no efluxo celular da cisplatina.

A cisplatina é excretada principalmente pelos rins (81,82). Em um estudo com administração de cisplatina radioativa, a eliminação urinária foi incompleta, com 25 a 45% da radioatividade excretada durante os primeiros 5 dias. Ainda, o nível de decaimento radioativo ocorreu de maneira bifásica: meias vidas de 25 a 49 minutos e 58 a 73 horas foram descritas para a fase inicial e terminal, respectivamente (66). Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na farmacocinética em relação à idade, sexo e etnia (83).

Conforme descrito, cisplatina se mostrou um agente de alto potencial antineoplásico com farmacocinética favorável. Entretanto, foi observado que, assim como os outros quimioterápicos, ela causava reações adversas importantes destacando-se a mielossupressão, náusea e vômito, nefrotoxicidade, ototoxicidade e neurotoxicidade. Além disso, cisplatina pode causar hepatotoxicidade,

cardiotoxicidade, reação adversa ocular, entre outros efeitos. A seguir estão descritos alguns deles.

Reação Adversa Hematológica

Mielossupressão é comum e ocorre em 25 a 30% de pacientes em uso de cisplatina (63,83). Anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia e plaquetopenia mais pronunciadas são observadas após administração de cisplatina em doses maiores que 50mg/m² (63,70,83-85) mas na maioria dos casos, cisplatina não está envolvida com mielossupressão grave (86).

A anemia induzida por cisplatina ocorre pelos mecanismos: aplasia, hemólise e deficiência de eritropoietina secundária a nefrotoxicidade (87-91). Não se pode esquecer que anemias carenciais podem estar presentes devido a reduzida ingestão alimentar (consequência da própria localização dos tumores e eventos adversos do tratamento) e do alto consumo de bebida alcoólica. Os sintomas da anemia, particularmente a fadiga, podem afetar a qualidade de vida dos pacientes e diminuir a tolerância frente à quimioterapia, o que resulta em redução da intensidade e duração do tratamento (92,93). O manejo mais eficaz é a transfusão de hemácias (quando hemoglobina <8g/dL), seguida de agentes estimuladores da eritropoiese (quando hemoglobina <11g/dL) (94,95). Anemias com deficiência de ferro funcional (saturação de transferrina <20%) devem ser tratadas com administração de ferro oral ou endovenoso (94).

A leucopenia e plaquetopenia são menos frequentes que a anemia. A leucopenia pode estar associada à redução de neutrófilos e/ou linfócitos. Nos casos de febre neutropênica, indicativa de infecção, pacientes devem ser tratados com antibioticoterapia e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-

CSF) (94). Cisplatina raramente causa plaquetopenia com necessidade de medidas de suporte.

Reação Adversa Gastrintestinal

Náusea e vômito induzidos por quimioterapia são as reações adversas mais temidas pelos pacientes antes do início do tratamento e também as mais frequentes após administração de antineoplásicos. A náusea é definida como uma sensação subjetiva e desagradável caracterizada como rubor, taquicardia e vontade de vomitar (96); o vômito representa a expulsão forçada do conteúdo gástrico através de ações combinadas de músculos abdominais, diafragma e abertura da cárdia gástrica (97). A dificuldade em resolver ou controlar estes sintomas e outras reações gastrintestinais prejudica a capacidade funcional, gera falha no tratamento, ansiedade, depressão e redução da qualidade de vida dos pacientes (98-101). Isso é ainda mais relevante quando se trata de quimioterapia com altas doses de cisplatina, pois ela é conhecida por seu alto potencial emetogênico, isto é, capaz de provocar êmese em mais de 90% dos pacientes na ausência de antieméticos (97,102-104).

A êmese pode ser classificada em aguda e tardia. A aguda está relacionada com o aparecimento dos sintomas nas primeiras 24 após, enquanto a tardia ocorre entre 24 horas e 120 horas após administração de cisplatina (105). Nos grupos placebos de uma série de estudos clínicos controlados, 98% dos pacientes em quimioterapia com cisplatina desenvolveram êmese aguda, enquanto 61% tiveram êmese tardia, relatando náusea e vômitos severos de 48 a 72 horas após tratamento (97). No estudo de Kris et al. (105), 38% e 61% tiveram vômitos agudos e tardios, respectivamente, em tratamento com cisplatina e terapia antiemética com metoclopramida e dexametasona no momento da quimioterapia.

Além das características inerentes ao antineoplásico, como o nível de emetogenicidade, a êmese pode ser explicada por fatores relacionados ao paciente. Ela varia entre o sexo (mulheres - maior risco), idade (alta incidência - abaixo de 50 anos), consumo de bebida alcoólica (menor incidência - alcoólatras), ansiedade (eleva o risco) e histórico de náusea e vômito associados à gravidez ou movimento (97,106,107). Além disso, a susceptibilidade genética também pode ser considerada um fator, pois indivíduos podem ter resistência a antieméticos devido à variabilidade em genes que codificam proteínas responsáveis pela metabolização, transporte e ação farmacológica desses medicamentos (108).

Os agentes antineoplásicos causam danos nas células enterocromafins presentes do intestino delgado, que liberam serotonina (5-HT₃). Este neurotransmissor ativa os receptores de 5-HT₃ gerando um estímulo aferente que transmite o sinal para a zona de gatilho quimiorreceptora (CTZ) e centro do vômito (CV), localizadas no bulbo, próximo ao núcleo do trato solitário, então, a via eferente é acionada gerando o reflexo do vômito. Outros neurotransmissores e seus receptores também estão envolvidos; a êmese aguda é estimulada principalmente por 5-HT₃, mas a êmese tardia é desencadeada por dopamina, histamina, prostaglandina e substância P (109). Além desse mecanismo principal, os radicais livres gerados pelos antineoplásicos também têm papel importante na etiologia de náusea e vômito induzidos por quimioterapia (107).

Com base na fisiopatologia da náusea e vômito, o tratamento mais indicado na quimioterapia altamente emetogênica consiste no uso combinado de um antagonista do receptor de 5-HT₃ (ex. ondansetrona), um glicocorticóide (dexametasona) e um antagonista do receptor NK₁ da substância P (aprepitante), nas fases aguda e tardia da êmese (110). Porém nem sempre a utilização destes medicamentos é viável na prática clínica devido ao alto custo, principalmente do aprepitante.

Outra reação gastrointestinal comum aos antineoplásicos, mas que não está entre os principais efeitos da cisplatina, é a diarreia. O dano agudo na mucosa intestinal gerado pela quimioterapia leva a necrose das células que revestem a cripta intestinal e conseqüente inflamação do intestino. Com as células da cripta danificada, a substituição celular nas vilosidades intestinais é reduzida, bem como a superfície de absorção, resultando em diarreia (111). Juntamente com náusea e vômito, a diarreia aumenta o sofrimento dos pacientes oncológicos e contribui para o surgimento da fadiga.

Reação Adversa Renal

Nefrotoxicidade é uma das principais reações à cisplatina. Estima-se que 20 a 30% dos pacientes desenvolvem severa disfunção renal, mesmo após hidratação salina e diurese no momento da infusão. O mais interessante é que os agentes citotóxicos geralmente tem reduzida toxicidade para células não proliferativas, no entanto, cisplatina é capaz de danificar seletivamente as células quiescentes do túbulo proximal, causando necrose tubular aguda (112,113).

A excreção da cisplatina ocorre predominantemente por filtração glomerular e em menor extensão por secreção tubular; não há evidência de reabsorção tubular. O rim é capaz de acumular o medicamento em maior grau que outros órgãos e a concentração de cisplatina nas células epiteliais do túbulo proximal chega a ser 5 vezes maior do que no sangue. Exames morfológicos mostram que cisplatina se acumula principalmente na porção S3 do túbulo proximal, seguido da porção distal do néfron e S1 do túbulo proximal (114-116). A cisplatina apresenta um *clearance* renal maior que da creatinina (156% em relação à última), por ser também secretada pelos túbulos (81).

A cisplatina entra na célula renal por difusão passiva e transporte ativo. Neste último processo, o transportador envolvido é o *Organic Cation Transporter 2* (OCT2), principal OCT do rim; OCT1 é a isoforma presente no fígado. Ainda, sabe-se que cisplatina não é transportada por OCT1 e que outros complexos de platina (carboplatina e oxaliplatina) não interagem com OCT2 (117). Essas duas evidências explicam o motivo da cisplatina ser a quimioterapia a base de platina mais nefrotóxica e o por que da nefrotoxicidade ser a sua principal reação adversa.

Variabilidade na indução de dano renal por cisplatina pode ocorrer devido a polimorfismos nos genes codificadores de OCT2, com conseqüente menor expressão da proteína, reduzindo o risco para a nefrotoxicidade (118,119). Além disso, animais diabéticos apresentam reduzida expressão de proteínas OCT2 e são resistentes a toxicidade renal (120), no entanto, o impacto da diabetes na nefrotoxicidade não foi observada em humanos (121,122). Já os idosos, mulheres, tabagistas, indivíduos com hipoalbuminemia e insuficiência renal prévia possuem maior risco para toxicidade renal induzida por cisplatina. A incidência de nefrotoxicidade também depende da dose, frequência e número de ciclos de quimioterapia (123-125).

Tipicamente, a insuficiência renal se inicia alguns dias após a administração de cisplatina, evidenciada por aumento da creatinina e uréia sérica, e redução da taxa de filtração glomerular. A urina é geralmente não oligúrica, podendo conter glicose e discreta quantidade de proteínas, típica de lesão tubular proximal (113,116,126). Ocorre também um aumento da excreção de magnésio e por isso é comum pacientes apresentarem hipomagnesemia (127-129); hipocalcemia, hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperuricemia também podem estar presentes (130). A recuperação da função renal normalmente ocorre em 2 a 4 semanas, mas pode haver nefrotoxicidade progressiva e permanente, apesar das medidas preventivas (126).

Para explicar como cisplatina induz nefrotoxicidade, foram propostos três mecanismos: apoptose e necrose, inflamação e estresse oxidativo (113,126) (Quadro 1).

Quadro 1. Mecanismos de nefrotoxicidade induzidos por cisplatina (113,126).

Mecanismo	Comentários
<i>Apoptose e Necrose</i>	Cisplatina causa danos no DNA nuclear e mitocondrial da célula renal, resultando na produção de EROs e consequente ativação das vias intrínseca (mitocondrial) e extrínseca (não mitocondrial) da morte celular por apoptose e necrose.
<i>Inflamação</i>	A lesão em células do epitélio renal induzida pela cisplatina resulta na produção de TNF- α e outras citocinas, responsáveis por regular positivamente as moléculas de adesão (ex. ICAM-1) que atraem as células do sistema imune, desencadeando assim o processo de inflamação.
<i>Estresse Oxidativo</i>	Por gerar EROs, ERNs e radicais livres e reduzir enzimas antioxidantes no tecido renal, a cisplatina causa um desequilíbrio entre compostos oxidantes e os mecanismos fisiológicos de defesa antioxidante. Em excesso, os compostos oxidantes provocam lesões nos componentes celulares (lipídeos, carboidratos, DNA, etc.) do rim.

Legenda: DNA: Ácido Desoxirribonucleico; EROs: Espécies Reativas de Oxigênio; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral; ICAM-1: Molécula de Adesão Intracelular 1; ERNs: Espécies Reativas de Nitrogênio.

Reação Adversa Auditiva

A ototoxicidade é caracterizada por dano funcional e degeneração celular nos tecidos do ouvido interno, relacionada ao tratamento com certos agentes terapêuticos. Trata-se de um problema sério e frequente em pacientes em uso de altas doses de cisplatina em repetidos ciclos de tratamento, manifestada por perda de audição

neurossensorial e zumbido, geralmente bilateral, permanente e em altas frequências (131-134). Alguns estudos audiométricos encontraram altos limiares auditivos em 75 a 100% dos pacientes tratados com cisplatina (135).

Sabe-se que várias áreas da cóclea são danificadas, incluindo as células ciliadas externas no giro basal, as células do gânglio espiral e estria vascular, resultando em deficiência auditiva. Os mecanismos parecem envolver a produção de EROs, o que pode provocar morte celular (133).

Entre os fatores de risco para desenvolvimento de ototoxicidade por cisplatina estão: pré-existência de dano auditivo e exposição ao ruído, insuficiência renal, anemia, hipoalbuminemia, irradiação cranial prévia, extremos de idades (crianças menores que 5 anos e idosos) e uso concomitante de medicamentos ototóxicos (antibióticos aminoglicosídeos/macrolídeos, diuréticos de alça e antimaláricos) (132,134). Além disso, a susceptibilidade genética pode influenciar no aparecimento e severidade da toxicidade auditiva. Sabe-se que indivíduos com polimorfismos no gene da GST podem ter quantidades limitadas desta enzima disponíveis para detoxificação da cisplatina (136,137).

Reação Adversa Neurológica

A cisplatina provoca neurotoxicidade principalmente na forma de neuropatia periférica, manifestada através de dor neuropática, dano sensorial, ataxia, desmielinização e degeneração de axônios de células nervosas, cuja gravidade dos sintomas depende da dose total acumulada e duração do tratamento (138,139). Os primeiros sintomas parecem ser a redução da sensibilidade associada à dormência, formigamento e parestesia em dedos e pés. Nos piores casos há perda da propriocepção e marcha atáxica (140). Foi observado também um caso de Fenômeno de *Lhermitte* (141), síndrome caracterizada pelo aparecimento de uma sensação de

corrente elétrica na coluna, no sentido cervico-caudal, podendo projetar-se nas extremidades superiores e inferiores. A neuropatia periférica se desenvolve durante o tratamento, mas permanece por mais 2 a 6 meses após o seu término, com recuperação incompleta (142,143).

Os estudos sugerem a existência de dois principais mecanismos relacionados à neurotoxicidade induzida por cisplatina. O primeiro seria a formação de adutos intra e intercadeias de DNA-platina nas células sensoriais e do gânglio da raiz dorsal, levando-as a apoptose (144-146). O segundo mecanismo estaria relacionado ao estresse oxidativo, em que EROs e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) se acumulariam nas células nervosas e alterariam seu estado *redox* fisiológico (147,148).

Reação Adversa Hepática

Hepatotoxicidade pode ser observada após administração de altas doses de cisplatina (149,150) ou baixas doses repetidas, provavelmente por acumulação no fígado (151,152). Sabe-se que a diabetes, obesidade, álcool e nicotina contribuem para sua indução devido ao aumento da CYP2E1, efetivo gerador de EROs na mitocôndria (153). Além disso, a polifarmácia e o uso de alguns antieméticos concomitantes a quimioterapia também podem aumentar o dano hepático (154,155).

A literatura é escassa no que diz respeito à hepatotoxicidade e seu mecanismo de indução (156). Recentes estudos sugerem que o estresse oxidativo gerado pela cisplatina tem um importante papel neste processo (150,152,157). Martins et al. (155) demonstraram que a cisplatina aumenta as enzimas hepáticas AST e ALT, altera o metabolismo energético no fígado (reduz concentração de ATP, GSH e NADPH), causa enrijecimento da membrana hepática, peroxidação lipídica, dano oxidativo à cardiolipina e de proteínas com grupos sulfidríla, e morte celular hepática por apoptose

via mitocôndria. Embora este estudo tenha sido realizado em modelo animal, a dose administrada equivale a $30\text{mg}/\text{m}^2$ em uma pessoa de 60kg.

Há uma grande preocupação de se entender melhor os mecanismos das reações adversas por estresse oxidativo para que se possam encontrar agentes antioxidantes citoprotetores adequados que previnam ou atenuem a toxicidade da cisplatina, principalmente a hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, ototoxicidade e neurotoxicidade, o que tem sido objeto de muitos estudos (158-170).

Reação Adversa Ocular

A reação adversa ocular relacionada à cisplatina é pouco descrita, mas ela existe e pode causar perda de visão irreversível (171). Pode surgir de dias a semanas após administração da cisplatina, sendo caracterizada por deficiência visual (rara), alteração na percepção das cores, visão turva, cegueira cerebral (infrequente), neurite óptica e papiledema (83).

No estudo de Wilding et al. (172), foram acompanhadas 13 mulheres com carcinoma de ovário expostas a cisplatina ($200\text{mg}/\text{m}^2$ divididos em 5 doses diárias por 2-4 ciclos), observando-se que 62% desenvolveram visão turva e 23% alteração na percepção das cores, tendo esta última persistido por 16 meses após a quimioterapia. Kwan et al. (171) relataram um caso de um paciente que sofreu isquemia macular e neovascularização na retina manifestada por perda de visão no olho esquerdo, dez semanas após completar tratamento com cisplatina. Este fenômeno pode ter ocorrido por vaso-oclusão devido ao aumento da reatividade plaquetária ou trombose em pequenos vasos oculares, descritos anteriormente em pacientes tratando com o antineoplásico em questão (173,174).

Outras reações adversas

Outras reações à cisplatina envolvem toxicidade cardiovascular, endócrina, dermatológica, reações de hipersensibilidade e fadiga. A toxicidade cardiovascular pode ser manifestada por bradicardia sinusal, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC), microangiopatia trombótica, arterite e arritmias (63,83,175,176). Dentre os distúrbios endócrinos, já foram identificados casos de desenvolvimento de intolerância à glicose (175,177) e Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SIADH) (hiponatremia, hiposmolaridade sérica e aumento da concentração de ADH) (178-180) após administração de cisplatina.

A principal reação adversa dermatológica da cisplatina é o dano tecidual após extravasamento. Os antineoplásicos são classificados em vesicantes e irritantes: os vesicantes são responsáveis pelas reações mais graves e exuberantes, pois provocam irritação severa com formação de vesículas e destruição, já os irritantes quando extravasados, provocam reação cutânea menos intensa, como dor e queimação, sem necrose tecidual ou formação de vesícula (181). Embora classificada como um medicamento irritante e não vesicante (182,183), há relatos de que a cisplatina foi responsável por severos danos teciduais, com extensa necrose, celulite e fibrose, e toxicidade local leve de tecido mole após extravasamento (184).

A alopecia é uma reação comum dos quimioterápicos e significa queda de cabelos. A frequência e severidade da alopecia como reação da cisplatina parecem incertas na literatura. Cisplatina é classificada como “agentes citotóxicos que raramente causam queda de cabelo” (185). Sabe-se também que alopecia é um efeito incomum à cisplatina, levando de dias a semanas para ocorrer (83), e que acomete menos que 1% dos pacientes de forma “leve” (84). Outrora, cisplatina é dita como medicamento com alto potencial de causar alopecia (186). O mecanismo da reação está relacionado à apoptose. Cisplatina faz ligações intra e intercadeias com o DNA,

gerando EROs, particularmente radicais hidroxila, responsáveis pela ativação de caspases e morte por apoptose nas células da papila dermal e queratinócitos do cabelo (187).

Reação de hipersensibilidade pode ocorrer de minutos a horas após a administração de cisplatina, mas é rara (83). Consiste em edema facial, hipotensão, taquicardia e sibilância. Pode ocorrer também *rash*, urticária, angioedema, eritema palmoplantar, vômitos, dor abdominal, dor no peito e choque anafilático (188-190). Essas reações alérgicas ocorrem mais comumente em pacientes recebendo cisplatina intraperitoneal (188,190).

A fadiga é descrita como uma experiência subjetiva de cansaço, fraqueza ou perda de energia, que afeta indivíduos saudáveis e doentes, sendo responsável por prejuízo significativo para funcionalidade, qualidade de vida e prediz menor sobrevida. Em pacientes com câncer ela é de grande magnitude, podendo ocorrer durante a quimioterapia e, ao contrário de indivíduos saudáveis, não melhora após o repouso, tornando-se crônica e limitando as atividades diárias e até autocuidados, gerando irritabilidade, tristeza e angústia. Não é um efeito específico da cisplatina, ela ocorre em detrimento de reações já citadas, como anemia, êmese e diarreia. Ela também pode ser consequência de outros fatores como dor, caquexia (perda de peso), alterações de sono, infecção, febre, desidratação, uso de opióides, comuns em pacientes com câncer e em quimioterapia (191).

Toxicidade causada por superdosagem accidental (erro de medicação)

Uma vez que muitas das reações adversas à cisplatina são dose-dependentes, os efeitos devem ser obviamente mais pronunciados nos casos de superdosagem por erro de medicação, resultando em significativa morbidade e mortalidade (192). A incidência de superdosagem é desconhecida, mas os relatos de caso presentes na

literatura mostram que os principais efeitos tóxicos são náuseas e vômitos, insuficiência renal, distúrbios eletrolíticos, mielossupressão, ototoxicidade, hepatotoxicidade e retinopatia, sendo que pancreatite, convulsões, alucinações e insuficiência respiratória também foram relatados em menor proporção, sendo todos mais graves comparados com reações adversas que surgem após administrações de dose terapêuticas (197-211).

Ambos os sexos foram acometidos, em diferentes idades, com diversos tipos de câncer, entre eles os cânceres de cabeça e pescoço (203,209), de esôfago (206, 210), ovário (194), pulmão (207) e linfoma (205), com doses administradas de cisplatina variando de 200 a 500mg/m². Estes eventos adversos ocorreram por erro de prescrição (206) ou erro de preparo, este último envolvendo confusão entre “cisplatina” e “carboplatina” (196), ou frascos com apresentação diferente (“*Sound-Alike/ Look-Alike*”) (209).

Não há antídotos para cisplatina nem protocolo para ser seguido nos casos de intoxicação acidental. Os manejos geralmente são a plasmaferese (196,203,207,211), hemodiálise (pouco eficaz) (193,197), administração de albumina sérica e resina de troca aniônica para redução da concentração de cisplatina no sangue (209); a terapia de suporte consiste em hidratação vigorosa e reposição eletrolítica (207,209), n-acetilcisteína (201,205), tiosulfato de sódio (204,210), GM-CSF, antibioticoterapia (207,210) e antieméticos (207,209). Poucos casos foram fatais (201,202,205), os demais evoluíram com reversão total dos sintomas (193,200,203), ou reversão parcial com sequelas permanentes, geralmente insuficiência renal crônica (196) e a perda auditiva (196, 204).

Interações Medicamentosas com aumento de toxicidade

Muitos pacientes com câncer possuem também outras doenças crônicas e requerem administração de medicamentos para tratá-las. Além disso, frequentemente usam medicamentos para o manejo de sintomas do câncer e das reações adversas da quimioterapia e radioterapia. Um grande número de medicamentos prescritos e utilizados resulta em alto potencial de interações medicamentosas (212).

Poderá ocorrer aumento do risco de desenvolvimento de reações adversas em função de interações medicamentosas, seja por interação farmacocinética resultando em superdosagem ou por sinergismo. Por exemplo, o uso de tacrolimus, um imunossupressor utilizado em pacientes transplantados, quando administrado concomitante a cisplatina aumenta o risco de desenvolvimento de disfunção renal, por ser também um agente nefrotóxico. O Quadro 2 mostra medicamentos que, quando utilizados juntamente com a cisplatina, aumentam o risco de desenvolvimento de reações adversas.

Quadro 2. Aumento do risco para reações adversas à cisplatina (70).

Reações Adversas	Medicamentos
<i>Mielossupressão</i>	Topotecano
<i>Granulocitopenia</i>	Vinorelbina
<i>Nefrotoxicidade</i>	Furosemida Rituximabe Tacrolimus
<i>Ototoxicidade</i>	Furosemida
<i>Neuropatia</i>	Docetaxel
<i>Reações de Hipersensibilidade</i>	Interleucina-2

1.2.2. Radioterapia

A radioterapia é a modalidade terapêutica local-regional, com o objetivo de cura, remissão, profilaxia ou palição, indicada de forma exclusiva ou associada a tratamentos como quimioterapia e cirurgia (213). Consiste em um tratamento capaz de destruir células tumorais empregando feixe de radiações ionizantes, em doses pré-calculadas, por determinado tempo, em certo volume de tecido que engloba o tumor. Quando interage com o tecido, a radiação ionizante dá origem aos elétrons que ionizam o meio, criando efeitos químicos como a hidrólise da água e ruptura do DNA. Assim, ocorre a morte celular devido à inativação de sistemas vitais e incapacidade de replicação. Para que o efeito biológico atinja maior número de células neoplásicas e a tolerância dos tecidos normais seja respeitada, a dose total de radiação a ser administrada é habitualmente fracionada em doses diárias iguais (214).

Dentre as complicações decorrentes da radiação ionizante estão as lesões de pele denominadas de radiodermatite. A intensidade da reação pode variar de um leve eritema e prurido, passando por descamação seca ou úmida, podendo ocasionar necrose tecidual e muita dor. Como a barreira protetora é perdida, onde é encontrada a microbiota da pele, a região fica mais sujeita às infecções, principalmente por *Candida albicans*. A radiodermatite é responsável por alteração da auto-imagem e auto-estima, levando ao isolamento social (213). É considerada parte inevitável do tratamento radioterápico, pois todos os pacientes devem desenvolver a reação (215).

O tratamento do câncer causa uma série de toxicidades agudas e tardias na cavidade oral. Como neste trabalho será tratada a quimioterapia com cisplatina, esta pouco relacionada com alterações orais, essas toxicidades estão quase exclusivamente relacionadas à radiação. A radioterapia na região de cabeça e pescoço causa xerostomia, perda ou alteração de paladar, disfagia, mucosite,

infecções orais e dor (216). Lesões na laringe e faringe após radiação também são reportadas.

Xerostomia, também chamada de hipossalivação ou boca seca, é causada pelo dano no DNA de células da glândula salivar decorrente da radiação da cabeça e pescoço. As células dos ácinos produtoras de saliva são as primeiras a serem afetadas, embora seus ductos permaneçam intactos (217). Este efeito é capaz de prejudicar diversos aspectos da vida do paciente, como a mastigação, deglutição, sabor e alimentação. Na ausência de saliva protetora, a mucosa oral se torna seca, rachada e dolorosa, e a flora microbiana é alterada, predispondo a formação de cáries. Indivíduos apresentando xerostomia também podem ter a fala, a comunicação e o sono prejudicados (218).

A disgeusia é a capacidade distorcida e prejudicada para o gosto (219). Ela pode ser consequência direta da radioterapia, estar associada à mucosite e também ser um efeito da quimioterapia. Antineoplásicos, como a cisplatina, podem causar um sabor desagradável na boca, pois são capazes de entrar na cavidade oral por difusão através dos capilares. Muitos pacientes submetidos a quimiorradiação relatam gostos metálicos ou hipersalgados na ausência e presença de alimentos (220). Ainda, 15% dos indivíduos continuam a ter sabor alterado mesmo após o fim da radioterapia (221). A ageusia, perda total do paladar, também pode estar presente.

Mucosite é definida como lesão no trato gastrointestinal onde ocorrem desde manchas eritematosas até infecções associadas a ulcerações. Ela é gerada por perda do epitélio da mucosa oral, que fica predisposto à colonização bacteriana e infecções virais (222). Por causar intensa dor, alteração de paladar, disfagia, entre outros sintomas, os pacientes se tornam incapazes de manter ingestão oral adequada e, frequentemente, apresentam intensa perda ponderal, requerendo uso de sondas gástricas ou enterais para alimentação (220).

1.3. Qualidade de Vida

O termo “qualidade de vida” representa “o impacto físico e psicossocial que as doenças ou modalidades terapêuticas podem gerar nos indivíduos” (223). Outra definição seria “percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura, e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (224). Embora muitos autores tentem conceituá-la, ainda não existe um consenso, mesmo assim ela tem sido tema de grande interesse em diversas disciplinas das ciências humanas, sociais e, principalmente, as médicas (225).

Estudos sobre qualidade de vida estão se tornando frequentes na área de oncologia, pois dificilmente existe outra doença crônica que induza tantos sentimentos negativos, como medo de diagnóstico, dos efeitos provocados pelo tratamento, incerteza do prognóstico e recorrência, o sofrer pela dor e o enfrentamento da possibilidade de morte (226). Avaliar a qualidade de vida de pacientes oncológicos auxilia na tomada de decisão sobre efetividade do tratamento, serve como fator prognóstico, identifica aspectos de impacto na sobrevida dos pacientes, ajuda na estimativa de custo-efetividade (decisão de onde e quando investir os recursos existentes), entre outros (227,228).

No câncer de cabeça e pescoço, a avaliação da qualidade de vida tem ganhado destaque devido às alterações significativas em funções vitais relacionadas à alimentação, comunicação e interação social, além do comprometimento estético (229,230). A função e a aparência da região da cabeça e pescoço são decisivas para a autoimagem e para a qualidade de vida. Os bem estares físico, social e psicológico são bastante influenciados pela deformidade e pela disfunção decorrentes destes tumores.

Além de ser útil na avaliação do impacto da doença, ela também pode ser empregada como forma de avaliar diversas modalidades terapêuticas utilizadas no câncer de cabeça e pescoço, como a cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Muitas vezes estes tratamentos propiciam resultados oncológicos similares, porém, diferem em suas complicações, sequelas, reações adversas e resultados funcionais (231,232). A necessidade de tratamento rápido do câncer faz com que a proposta terapêutica seja baseada quase exclusivamente no estadiamento da doença, deixando de lado os critérios referidos pelo paciente, princípio bioético de maior relevância (230).

Desta forma, os questionários de qualidade de vida aplicados em pacientes com câncer, principalmente os de cabeça e pescoço, podem auxiliar médicos e pacientes em relação à decisão terapêutica e também no direcionamento de medidas de suporte mais abrangente, constituindo assim um benefício clínico de planejamento terapêutico (231-233). Frente à literatura estudada, nota-se a escassez de dados no que diz respeito à avaliação de qualidade de vida de pacientes com o câncer em questão em tratamento quimioterápico com altas doses de cisplatina e radioterapia, tanto no Brasil como no mundo.

Para investigar a qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço foram propostos nas últimas décadas alguns questionários validados e específicos para a doença (234,235). Os mais utilizados hoje são o Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington (UW-QoL), a Avaliação Funcional da Terapia do Câncer – Cabeça e Pescoço (FACT-H&N) e o da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer – Cabeça e Pescoço (EORTC-C30/H&N35) (236). Neste trabalho será utilizado o UW-QoL.

1.4. Farmácia Clínica, Atenção Farmacêutica e a Farmacovigilância na Oncologia

Farmácia clínica é definida como a área das ciências da saúde na qual farmacêuticos fornecem atenção ao paciente com o objetivo de otimizar a terapia medicamentosa e promover saúde, bem-estar, e prevenção de doenças. Sua prática engloba a filosofia da atenção farmacêutica, integrando uma orientação de cuidado com conhecimento terapêutico especializado, experiência e julgamento, para garantir os melhores desfechos aos pacientes (237). Sabe-se que a expressão atenção farmacêutica foi empregada pela primeira vez na literatura científica em 1990 por Hepler e Strand (238). Seu desenvolvimento permitiu que farmacêuticos desempenhassem um novo papel na atenção primária à saúde, sendo co-responsáveis pela terapia medicamentosa e uso racional de medicamentos, contribuindo assim para melhora da qualidade de vida dos pacientes e alcance de resultados terapêuticos desejáveis (239).

A farmacovigilância está inserida no contexto da farmácia clínica e é definida como a ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema relacionado ao medicamento (PRM) (240). Pode-se dizer que os objetivos específicos da farmacovigilância são a melhora do cuidado e a segurança do paciente, melhora da saúde pública e contribuição na avaliação risco-benefício em relação ao uso de medicamentos. Muitos subsistemas de monitorização de medicamentos derivados da farmacovigilância foram desenvolvidos, por exemplo, a oncovigilância, reações adversas aos antineoplásicos citotóxicos (241).

Estudos de farmacovigilância são imprescindíveis em oncologia. Pacientes com câncer são um dos grupos com maior risco de desenvolvimento de PRMs que ocorrem

na maioria das vezes em detrimento da alta toxicidade dos antineoplásicos (242,243). As reações adversas representam um grupo particular dentre os PRMs, e são tão comuns e previsíveis em oncologia, que passaram a ser vistas como componente inevitável do tratamento (244). Segundo a OMS, reação adversa consiste em qualquer evento nocivo e não intencional ocorrido na vigência do uso de medicamento, em doses normalmente usadas em humanos, com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica (245).

Lau et al. (244) demonstraram uma alta frequência de reações adversas em pacientes oncológicos hospitalizados, sendo que constipação, náusea e vômito, fadiga, alopecia, sonolência, mielossupressão, anorexia, reações dermatológicas, mucosite e diarreia foram as dez mais comuns. Ainda, Miranda et al. (245) estudaram reações adversas como causa de hospitalização de pacientes com câncer, verificando que 13,1% das admissões estavam relacionadas à toxicidade, principalmente à neutropenia febril após quimioterapia sistêmica.

O farmacêutico em oncologia tem um papel amplo e essencial. Ele pode exercer uma grande variedade de funções, desde atividades administrativas até clínicas, sendo indispensável para a qualidade do processo farmacoterapêutico. A administração segura de medicamentos é muito relevante na oncologia, devido à alta toxicidade dos antineoplásicos e de sua estreita janela terapêutica. Além disso, os regimes quimioterápicos são complexos envolvendo muitos medicamentos em doses variadas, dependendo da neoplasia a ser tratada e das particularidades de cada indivíduo, como superfície corpórea. Neste contexto, cabe ao farmacêutico oncológico as seguintes funções inseridas na farmácia clínica:

- *Validação da prescrição médica de antineoplásicos:* Cabe ao profissional farmacêutico avaliar os componentes presentes na prescrição médica, quanto à quantidade, qualidade, compatibilidade físico-química dos componentes entre si,

estabilidade, interações medicamentosas, sua adequação aos protocolos antineoplásicos, doses, via e velocidade de administração, legibilidade e identificação de registro no Conselho Federal de Medicina (CRM) (246,247). Neste processo ele identifica erros na prescrição e deve tomar medidas preventivas juntamente com a equipe multidisciplinar, realizando intervenções e elaborando manuais e procedimentos farmacêuticos que melhorem a qualidade da prescrição (248).

- *Seguimento Farmacoterapêutico do paciente oncológico*: O farmacêutico em oncologia deve acompanhar o paciente durante todo o tratamento, monitorando os exames laboratoriais, reações adversas a quimioterapia, uso de medicamentos de suporte, identificando possíveis PRMs e realizando as intervenções com o paciente e com a equipe multidisciplinar. No estudo de Cavaco et al. (243), as intervenções farmacêuticas foram realizadas durante todo o tratamento do paciente com câncer, principalmente para manejo de reações adversas, como otimização dos antieméticos e outros tratamentos de suporte, destacando o papel do farmacêutico como parte da equipe multidisciplinar. Resultados semelhantes também foram observados nos estudos de Bremberg et al. (249), Iihara et al. (250) e Souza & Cordeiro (251).
- *Elaboração de protocolos de suporte e farmacoeconomia*: a implementação de protocolos terapêuticos pode ser realizada pelo farmacêutico, bem como por outros membros da equipe multidisciplinar, e contribui para melhorar a qualidade de vida de pacientes com câncer, promover tratamento adequado de reações adversas e ajuda a reduzir custos desnecessários (242). Em um estudo prospectivo intervencionista, a implementação de um protocolo para tratamento de náusea e vômito por farmacêuticos promoveu o uso adequado de

antagonistas de 5-HT₃ com significativa redução de custos e melhora do paciente (252).

- *Monitorização Terapêutica:* A relação entre exposição sistêmica a medicamentos citotóxicos e seus efeitos desejados e indesejados é amplamente conhecida. Numerosos trabalhos estudam relações entre concentrações de antineoplásicos em fluidos biológicos e seus efeitos farmacológicos, onde a maioria é feita para toxicidade (253). Por exemplo, pacientes recebendo cisplatina foram avaliados quanto à concentração plasmática de platina e alteração de creatinina sérica e *clearance* de creatinina: pacientes com elevadas concentrações de cisplatina em 12 e 24 horas após quimioterapia apresentaram mais nefrotoxicidade (254). A monitorização terapêutica é necessária para que farmacêuticos possam otimizar doses de antineoplásicos segundo as características individuais dos pacientes e, assim, obter máxima eficácia e mínima toxicidade (242).

Portanto, através do seu conhecimento sobre medicamentos, o profissional farmacêutico pode contribuir de diferentes maneiras para melhorar o tratamento de pacientes em quimioterapia e complementar a equipe multidisciplinar oncológica (242). Estudos sobre farmacêuticos monitorando reações adversas juntamente com parâmetros farmacocinéticos, como a excreção, e acompanhando a qualidade de vida de pacientes com câncer são escassos, portanto este trabalho poderá contribuir para o melhor conhecimento da área.

2. OBJETIVOS

2.0. Objetivo geral

Estudar as reações adversas, qualidade de vida e excreção da cisplatina na urina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em quimioterapia com cisplatina e radioterapia.

2.1. Objetivos específicos

- Caracterizar os pacientes com câncer de cabeça e pescoço quanto ao sexo, idade, cor da pele, uso de sonda para alimentação e presença de traqueostomia para respiração, Índice de Karnofsky (KPS), escolaridade, situação e condição de trabalho, renda familiar, estado civil, tabagismo, etilismo, localização do tumor, graduação histopatológica, estadiamento e estadio;
- Caracterizar as reações adversas à cisplatina e classificá-las de acordo com sua gravidade;
- Verificar a influência da cisplatina nas variáveis numéricas hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas, creatinina sérica, *clearance* de creatinina, peso e índice de massa corpórea;
- Explorar a origem da redução da hemoglobina através dos parâmetros do hemograma: contagem de células vermelhas do sangue (RBC), hematócrito (Ht), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), distribuição de hemácias por volume (RDW);
- Caracterizar náusea, vômito, diarreia e fadiga de acordo com os dias de acometimento;

- Caracterizar a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço antes e após quimioterapia, verificando a influência da cisplatina e radioterapia;
- Determinar o perfil da excreção de cisplatina na urina;
- Verificar se a dose de cisplatina em " mg/m^2 " e em " mg " influencia nas reações adversas, na qualidade de vida e excreção do fármaco na urina;
- Correlacionar as reações adversas entre si;
- Correlacionar a adesão ao protocolo de antiemese com gravidade de náusea e vômito;
- Correlacionar a excreção de cisplatina na urina com as reações adversas e qualidade de vida.

3. METODOLOGIA

3.0. Local de Estudo

O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/ UNICAMP), um hospital terciário, universitário e de grande porte, localizado na cidade de Campinas, no interior do estado de São Paulo. O contato com os pacientes foi realizado no Ambulatório de Oncologia Clínica¹, no Ambulatório de Quimioterapia² e no Ambulatório de Radioterapia³.

3.1. Aspectos Éticos

Este estudo e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) (nº859/2010 (CAAE:0663.0.146.000-10) e nº274/2011 (CAAE:0218.0.146.000-11)). O TCLE foi obtido de todos os pacientes do estudo antes da realização de qualquer procedimento.

3.2. Desenho do estudo

Estudo clínico observacional, prospectivo, quantitativo, com duração de 21 meses (de maio de 2011 a janeiro de 2013). Amostragem não probabilística foi consecutiva.

¹ Onde os pacientes iam às consultas médica, com nutricionista, psicóloga, assistente social e equipe de farmácia clínica.

² Onde os pacientes realizaram as sessões de quimioterapia.

³ Onde os pacientes realizaram as sessões de radioterapia.

3.3. Inclusão, Exclusão e Descontinuação

3.3.0. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes:

- De ambos os sexos, entre 18 e 80 anos;
- Com diagnóstico de Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço, evidenciado no laudo da biópsia (cortes histológicos de fragmentos do tumor incluídos em parafina e corados por hematoxilina e eosina);
- Classificados como caso novo⁴ no Ambulatório de Oncologia Clínica e que receberam neste dia, como conduta terapêutica, tratamento antineoplásico à base de cisplatina (80 ou 100mg/m²; 3 ciclos a cada 21 dias) e radioterapia concomitantemente (dose total de 70Gy; 35 sessões).

3.3.1. Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes:

- Que já haviam realizado tratamento prévio do tumor (cirurgia, radioterapia ou quimioterapia);
- Diagnosticados com tumores de outros tipos histológicos que não Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço;
- Com tumores de nasofaringe, lábio, seios maxilares, cavidade nasal, glândula salivar e glândula tireóide (comportamento biológico diferente dos demais Carcinomas de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço);
- Que receberam como conduta outros esquemas terapêuticos devido à disfunção renal (*clearance* de creatinina estimado <50mL/min/1,73m²) ou

⁴ Um paciente é considerado caso novo no dia da sua primeira consulta no Ambulatório de Oncologia Clínica (segunda-feira (manhã ou tarde), quarta-feira (manhã) e sexta-feira (manhã)), ele vem encaminhado de outros ambulatórios ou de outras instituições, já diagnosticado, e então, recebe a proposta de início do tratamento antineoplásico.

hepática, deficiência auditiva, e os pacientes com condição clínica insatisfatória (KPS⁵ menor que 60%);

- Com doença psiquiátrica severa limitando a capacidade de compreensão e aceitação em participar com a doação do material e/ou dificuldade de responder aos questionamentos da pesquisa;
- Que não apresentavam aspectos clínicos que permitissem a comunicação verbal entre paciente e pesquisadora, e também não possuísssem cuidadores/acompanhantes que fornecessem os detalhes e dados pertinentes à pesquisa;
- Que se recusaram em participar do estudo e não assinaram o TCLE.

3.3.2. Descontinuação

Foram descontinuados os pacientes que, embora incluídos no estudo e assinado o TCLE no dia do caso novo, no retorno que antecedeu o 1º ciclo de quimioterapia:

- Apresentaram o quarto critério de exclusão descrito acima;
- Não retornaram para consultas (óbito, por exemplo);
- Desistiram de participar do estudo.

3.4. Protocolo de tratamento antitumoral e de suporte

Neste estudo os pacientes foram submetidos ao tratamento com radioterapia loco-regional associada à quimioterapia sistêmica:

- Quimioterapia: 3 ciclos de monoquimioterapia com cisplatina (80 ou 100mg/m²), pela via intravenosa, nos dias 1, 22 e 43 (ciclo a cada 21 dias). A cisplatina foi

⁵ Ver quadro 4.

administrada na dose de 100 mg/m² quando o paciente apresentou condições clínicas ideais (KPS⁶ entre 80-100%) na ausência de disfunção renal, neurológica ou cardiológica; e na dose de 80 mg/m² quando o paciente apresentou KPS⁷ entre 60-70%, ou 80-100% com disfunção renal (*clearance* de creatinina estimado entre 50-60mL/min/1,73m²), neurológica ou cardíaca. A dose calculada administrada dependeu da área de superfície corporal, expressa em metro quadrado e baseada no peso e altura do paciente. Por exemplo, um paciente com superfície corpórea de 1,70m² que fez quimioterapia com 100mg/m² de cisplatina, recebeu como dose calculada 170mg de cisplatina. Os pacientes também receberam hidratação vigorosa, diurese e profilaxia de êmese aguda, antes e após a administração da cisplatina (Quadro 3).

^{6,7} Ver quadro 4.

Quadro 3. Volume, doses, via de administração e tempo de infusão dos medicamentos e veículos administrados na sessão de quimioterapia.

Medicamentos e Veículos	Volume ou dose	Via de administração e Tempo de infusão
SF 0,9% KCl 19,1%	1000mL 10mL	IV pré quimioterapia em uma hora
SF 0,9% Dexametasona Ondansetrona	500mL 20mg 24mg	IV pré quimioterapia em 20 minutos
SF 0,9% Cisplatina Manitol 20%	500mL Xmg 125mL	IV em 1 hora
SF 0,9% KCl 19,1% MgSO₄	1000mL 10mL 10mL	IV pós quimioterapia em 1 hora

Legenda: SF = soro fisiológico; KCl = cloreto de potássio; MgSO₄ = sulfato de magnésio; IV = administração intravenosa; X = dose calculada de cisplatina em mg, (dependeu da superfície corpórea do paciente e dose em mg/m² (80 ou 100)).

Neste estudo os pacientes foram analisados apenas até o 1º ciclo de quimioterapia com cisplatina.

- Radioterapia: é realizada concomitantemente ao tratamento antineoplásico, a dose total recebida é de 70Gy, fracionada em 35 aplicações diárias de 2Gy, 5 dias por semana, durante 7 semanas. Os aparelhos utilizados para radiação são o Cobalto-60 (modelo Alcyon 2, GE, França) e Acelerador Linear (6 MV) (modelo 2100, Varian, EUA).

3.5. Atendimentos médicos e da equipe de farmácia clínica

A seguir serão descritos como ocorreram os atendimentos médicos e farmacêuticos durante o estudo (Figura 3).

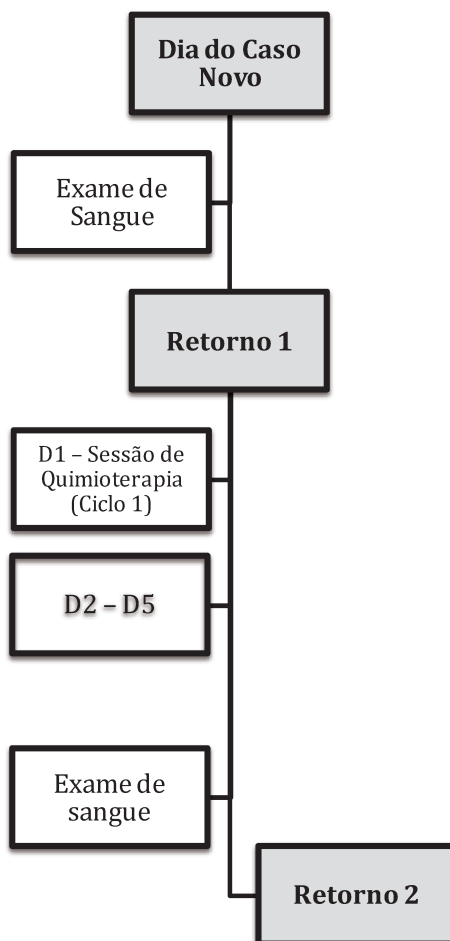


Figura 3. Atendimentos médicos e farmacêuticos, sessão de quimioterapia, dia 1 ao dia 05, e exames de sangue.

3.5.0. Dia de Caso Novo

No primeiro dia de atendimento (primeiro dia que o paciente foi ao serviço), o paciente foi pesado pela equipe de enfermagem, e depois consultado por um interno (aluno do 5º ano de medicina) que realizou a anamnese, estadiamento do tumor,

checou exames prévios se existentes e determinou, juntamente com o docente responsável, o melhor tratamento antineoplásico para o paciente, mas ainda não o prescreveu. Também foram solicitados novos exames, como exames de sangue (hemograma, função renal, função hepática, eletrólitos, glicemia), urina I, audiometria, raio X de tórax, ultrassonografia de abdomen, entre outros, para avaliação do paciente no retorno.

Após a consulta médica o paciente também passou por consultas com as equipes de nutrição, psicologia, assistente social e farmácia clínica.

Na consulta com a equipe de farmácia clínica o paciente selecionado, conforme os critérios de inclusão e exclusão, foi convidado a participar do estudo, assinando o TCLE. É importante salientar que o atendimento farmacêutico ainda não é um serviço instaurado no hospital, trata-se de um projeto de pesquisa. Seguiu-se o método próprio baseado no *Pharmacotherapy Workup* (PW) (255-257) para o acompanhamento farmacoterapêutico. A equipe atendeu o paciente em um consultório do ambulatório destinado à pesquisa.

Depois de assinado o TCLE, ele foi entrevistado sobre a ingestão de água, dieta, sono, dor, problemas de saúde, medicamentos em uso, entre outros questionamentos (Apêndice 1), além de ser submetido a avaliação da qualidade de vida. Se necessário, a equipe fez intervenções com o médico, com o paciente ou outros profissionais da equipe multidisciplinar. Os dados, detalhes da consulta, estudo da farmacoterapia e intervenções realizadas foram documentados em "Resumo de Caso" e "Análise de Caso" (Apêndices 2 e 3).

3.5.1. Retorno entre o Caso Novo e Início do tratamento (Retorno 1)

Depois da sua primeira consulta, o paciente retornou após, aproximadamente, 1 mês no Ambulatório de Oncologia Clínica para nova avaliação. Neste dia também foi pesado pela equipe de enfermagem logo que chegou ao ambulatório.

Diferentemente do dia do caso novo, nos próximos retornos, o paciente foi consultado pela equipe de farmácia antes e depois do médico residente. A consulta que antecedeu a do médico ocorreu para avaliação do paciente, com os mesmos procedimentos da consulta do caso novo, pois se fosse necessário, o farmacêutico já realizaria intervenções com o médico posteriormente.

O médico checkou os exames durante a sua consulta e determinou se iria ou não prescrever o 1º ciclo de quimioterapia com cisplatina 80-100mg/m² (Quadro 3), conforme determinado no dia do caso novo. Se o médico manteve a conduta determinada anteriormente e liberou a quimioterapia, ele também prescreveu os medicamentos sintomáticos e antieméticos (profilaxia e tratamento de êmese tardia) segundo um protocolo padronizado; e fez o pedido de exames de sangue para o retorno depois da quimioterapia. Entretanto, o paciente só iria iniciar a quimioterapia, após a primeira sessão de radioterapia. O início da radioterapia, por sua vez, dependeu do fim tratamento odontológico (o paciente necessita realizar a exodontia para evitar a osteorradiocrose⁸ pós radiação) e da ordem de pacientes em espera, estabelecida de acordo com as prioridades.

No fim da consulta médica o paciente voltou ao consultório do farmacêutico para que este tivesse ciência das condutas médicas, avaliação dos medicamentos prescritos e desse as orientações necessárias. Todos os dados foram documentados como "Evolução" (Apêndice 4).

3.5.2. Sessão de Quimioterapia

No dia da quimioterapia (Ambulatório de Quimioterapia), os pacientes receberam 6 frascos coletores com explicação oral e por escrito de como efetuar a

⁸ A radioterapia provoca uma redução da atividade dos osteoblastos e alteração nos vasos sanguíneos, tornando o osso menos irrigado e, conseqüentemente, mais vulnerável a infecção e com menor capacidade de reparação, o que leva a osteorradiocrose. A avaliação dentária como conduta pré-radioterápica é essencial no prognóstico do paciente. Pacientes com má higiene oral e focos de infecção devem ser submetidos a exodontia para evitar a osteorradiocrose.

coleta adequada de urina em diferentes períodos (ver em "Avaliação da excreção da cisplatina na urina"). A equipe de farmácia clínica dispensou o kit de dexametasona, adquirida por meio de doação do laboratório farmacêutico Teuto® (Anápolis, Brasil), além de explicação oral e por escrito de como administrar os antieméticos corretamente (posologia, dias de administração, horários, administração por sonda, administração com ou sem alimentos) e outros sintomáticos.

3.5.3. Dia 1 ao Dia 5

Chama-se de dia 1 (D1) em quimioterapia, o dia que o paciente realiza a aplicação do antineoplásico (ou as primeiras 24 horas), e dia 2 ao dia 5 (D2 ao D5), os quatro dias subsequentes (24 a 120 horas). Pacientes foram abordados nestes dias por telefone ou no próprio hospital (Ambulatório de Radioterapia, onde os pacientes estavam todos os dias devido às sessões de radioterapia) para a pesquisa de reação adversa (Apêndice 5). Os coletores de urina foram entregues pelos pacientes no D3, após o término do período de coleta.

3.5.4. Retorno após 1º ciclo de quimioterapia (Retorno 2)

No retorno 2, entre 15 e 20 dias após o 1º ciclo de quimioterapia, após pesagem pela equipe de enfermagem, o paciente foi avaliado quanto aos exames (realizado 1 dia antes da consulta), reações e estado geral após o 1º ciclo de cisplatina tanto pelo médico residente quanto pela equipe de farmácia. Também foi realizada avaliação da qualidade de vida e da adesão ao protocolo antiemético. Os atendimentos seguiram a mesma logística descrita para o Retorno 1.

A avaliação e acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes prosseguiram até o fim do 3º ciclo de quimioterapia (somatizando 5 consultas), mas como já citado, para este trabalho foram utilizados apenas os dados até o 1º ciclo.

3.6. Caracterização dos pacientes

No dia do caso novo e nas consultas subsequentes, foram obtidos dos prontuários, da discussão de caso realizada pela equipe médica e da entrevista com o paciente, dados para caracterização dos sujeitos.

Coletaram-se os dados demográficos, como identificação (nome e número de registro hospitalar), idade, sexo, peso, altura e cor da pele. Observou-se também a presença de traqueostomia para respiração e sonda (nasointestinal ou gastrostomia) para alimentação.

Também foi coletado o KPS, que indica a capacidade do paciente para realizar as atividades diárias (Quadro 4). O KPS é atribuído pela equipe médica.

Quadro 4. Classificação de acordo com a capacidade do paciente para realizar as atividades diárias baseado no Índice de Karnofsky (KPS).

Condições	Porcentagem	Comentários
Apto para realizar as atividades normais e trabalhar	100	Normal, sem queixas; sem evidência da doença
Não necessita de nenhum cuidado especial	90	Apto para realizar suas atividades normais, poucos sinais ou sintomas da doença
	80	Realiza suas atividades normais com esforço; alguns sinais e sintomas da doença
Inapto para trabalhar. Apto para viver em casa e cuidar da maior parte de suas necessidades pessoais. Necessita de assistência em graus variáveis	70	Cuida de si mesmo; inapto para realizar suas atividades normais ou executar trabalho ativo
	60	Requer assistência ocasional, mas está apto para cuidar da maior parte das suas necessidades
	50	Requer assistência considerável e cuidados médicos frequentes
Inapto para cuidar de si mesmo. Requer o equivalente ao cuidado hospitalar ou institucional. A doença pode estar progredindo rapidamente	40	Incapacitado; requer cuidado especial e assistência
	30	Severamente incapaz; está indicada a hospitalização porém a morte não é iminente
	20	A hospitalização é necessária, muito doente, necessita de tratamento de suporte ativo
	10	Moribundo; processo fatal progredindo rapidamente
	0	Morte

Fonte: Karnofsky & Burchenal (258).

Os pacientes foram classificados quanto à escolaridade (259), condição (260) e situação de trabalho (259), renda familiar e estado civil (259,261) (Quadro 5).

Quadro 5. Classificação de escolaridade, situação e condição de trabalho, renda familiar e estado civil.

Classificação por	Variáveis
<i>Escolaridade</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Analfabeto(a) - 1º grau incompleto - 1º grau completo - 2º grau incompleto - 2º grau completo - Superior incompleto - Superior completo
<i>Situação de Trabalho</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Trabalha - Não trabalha devido ao tumor - Não trabalha por outros motivos
<i>Condição de Trabalho</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Desempregado(a) - Autônomo(a) - Aposentado(a) - Empregado(a) - Empregador(a) - Estudante - Do lar - Afastado(a) (em auxílio doença)
<i>Renda Familiar</i>	Quantidade em salários mínimos
<i>Estado civil</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Solteiro(a) - Casado(a) - Possui companheiro(a) - Divorciado(a) - Viúvo(a)

A classificação de tabagismo foi feita utilizando o índice de tabagismo (IT), definido como o número de cigarros fumados por dia multiplicado pelo número de anos do hábito (262). Com base no índice de tabagismo (IT), os pacientes foram classificados conforme descrito no Quadro 6.

Quadro 6. Classificação do tabagismo segundo Jindal et al. (262).

Tabagismo	
Nunca Fumaram	Não Tabagistas (IT=0)
Fumantes ou Ex-fumantes	Tabagistas discretos (IT=1-100) Tabagistas moderados (IT=101-300) Tabagistas acentuados (IT≥301)

Quanto ao etilismo, os pacientes foram classificados em relação ao número de doses⁹ por semana no período máximo de consumo durante a vida (263) (Quadro 7).

Quadro 7. Classificação do etilismo segundo Whitcomb et al. (263).

Etilismo	
Ausência de consumo de álcool ou <20 doses em toda a vida	Abstêmios
Etilistas ou Ex-etilistas	Etilistas discretos = ≤3 doses/semana Etilistas moderados = 4 a 7 doses/semana (mulheres) e 4 a 14 doses/semana (homens) Etilistas acentuados = 8 a 34 doses/semana (mulheres) e 15 a 34 doses/semana (homens) Etilistas mais que acentuados = ≥35 doses/semana para ambos os sexos

Coletaram-se dados referentes ao tumor, como localização e graduação histopatológica (obtidos do laudo da biópsia); e estadiamento e estadio (classificados pela equipe médica; o estadiamento (TNM) foi feito através de exames físicos, endoscopia/laringoscopia e diagnóstico por imagem; o estadio é determinado com base no TNM) (264) (Quadro 8) (Anexos 1, 2 e 3).

⁹ 1 dose = 1 cerveja; 1 copo de vinho; 1 dose de licor ou de uma bebida mista.

Quadro 8. Classificação do Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço em relação à localização, grau de diferenciação, estadiamento e estadio.

Localização	Gradação histopatológica*	Estadiamento	Estadio
- Cavidade oral - Faringe - Laringe (ver anexo 1)	- Muito diferenciado (ou Grau 1) - Moderadamente diferenciado (ou Grau 2) - Pouco diferenciado (ou Grau 3) - Indiferenciado (ou Grau 4)	- Extensão do Tumor (T): T1, T2, T3 e T4 - Metástase em Linfonodos Regionais [†] (N): N0, N1, N2 e N3 - Metástase à Distância (M): M0 e M1 (ver anexo 2)	- I - II - III - IV (ver anexo 3)

* Grau 1: melhor prognóstico/ tumor menos agressivo - Grau 4: pior prognóstico/ tumor mais agressivo.

[†] No caso dos tumores de cabeça e pescoço os linfonodos regionais são sempre os cervicais.

3.6. Avaliação das Reações Adversas

Foram investigadas as reações adversas hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia, plaquetopenia), renal, gastrintestinais (náusea, vômito e diarreia), dermatológica (alopecia) e geral (fadiga), além de perda de peso. A seguir estão descritas detalhadamente as investigações.

3.6.0. Reações Adversas Hematológicas e Renal

Todos os pacientes realizaram coletas de sangue de rotina para checagem do hemograma e função renal antes e após o 1º ciclo de quimioterapia, conforme descrito anteriormente.

Os valores basais de hemoglobina, contagem de células vermelhas do sangue (RBC), hematócrito (Ht), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), distribuição de hemácias por volume (RDW), leucócitos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas, creatinina e o *clearance* de creatinina estimado foram comparados com os valores encontrados após quimioterapia. O *clearance* de creatinina (ClCr) foi estimado por meio da fórmula de Cockcroft-Gault (265):

$$ClCr (mL/min) = \frac{[140 - idade (anos)] \times Peso (kg) \times 0.85 (mulheres)}{Cr sérica (mg/dL) \times 72}$$

Os valores encontrados após quimioterapia também foram classificadas em relação à gravidade de acordo com os Critérios Comuns de Toxicidade (CTCAE - versão 4) (266) (Quadro 9).

Como anemia antes do início do tratamento é comum em pacientes oncológicos, só foram classificados a partir de grau 1 quando a redução da hemoglobina foi $\geq 1g/dL$ em relação ao basal, considerada variação significativa. Quando o mesmo ocorreu para linfócitos e *clearance* de creatinina, foi considerada toxicidade se redução $\geq 10\%$ em relação ao basal.

Quadro 9. Classificação de gravidade de reações hematológicas e renal segundo Critérios Comuns de Toxicidade (CTCAE - versão 4).

Reação Adversa	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Anemia (g/dL)	≥LIN	<LIN - 10	<10 – 8	<8 – 6,5	Risco de morte
Leucopenia (/mm³)	≥LIN	<LIN-3000	<3000-2000	<2000-1000	<1000
Neutropenia (/mm³)	≥LIN	<LIN-1500	<1500-1000	<1000-500	<500
Linfopenia (/mm³)	≥LIN	<LIN-800	<800-500	<500-200	<200
Plaquetopenia (x10³/mm³)	≥LIN	<LIN-75	<75 - 50	<50 -25	< 25
Alteração na Creatinina sérica indicativo de IRA	Aumento de Cr ≤0,3mg/dL; Cr <1,5 x basal; redução da Cr	Aumento de Cr >0,3mg/dL; Cr 1,5-2 x basal	Cr 2-3 x basal	Cr >3 x basal	Necessita de diálise
Alteração no Clearance de Creatinina estimado (mL/min/1,73m²)	≥LIN	<LIN – 60	59-30	29-15	<15

Legenda: Basal = exame antes do início do tratamento; LIN = Limite Inferior Normal; Considerando Valores de Referência HC-Unicamp: LIN para hemoglobina = 12g/dL (mulheres) e 14g/dL (homens); LIN para leucócitos = 4000/mm³; LIN para neutrófilos = 2000/mm³; LIN para linfócitos = 1000/mm³; LIN Plaquetas = 150x10³/mm³; LIN para *clearance* de creatinina = 90mL/min/1,73m². IRA= Insuficiência Renal Aguda; Cr= creatinina sérica.

Se o paciente apresentou hemoglobina menor que 8g/dL em algum momento, foi realizada a transfusão de concentrado de hemácias e o tratamento pode ser prosseguido. Quando o paciente apresentou neutropenia, o próximo ciclo de quimioterapia foi adiado em 1 semana para que a contagem de neutrófilos atingisse nível adequado (grau 0 e 1). Quanto a alteração de creatinina e *clearance* de creatinina indicativa de insuficiência renal aguda, a próxima quimioterapia foi adiada em 1 semana e o paciente recebeu hidratação vigorosa (2000mL de soro fisiológico

0,9%) por 3 dias consecutivos em Unidade Básica de Saúde (UBS) para que os parâmetros retornassem aos níveis adequados (ClCr \geq 50mL/min/1,73m²).

3.6.1. Reações Adversas Gastrintestinais e Geral (Fadiga)

Náusea, vômito, diarreia e fadiga foram investigados de D1 a D5 (Figura 4).

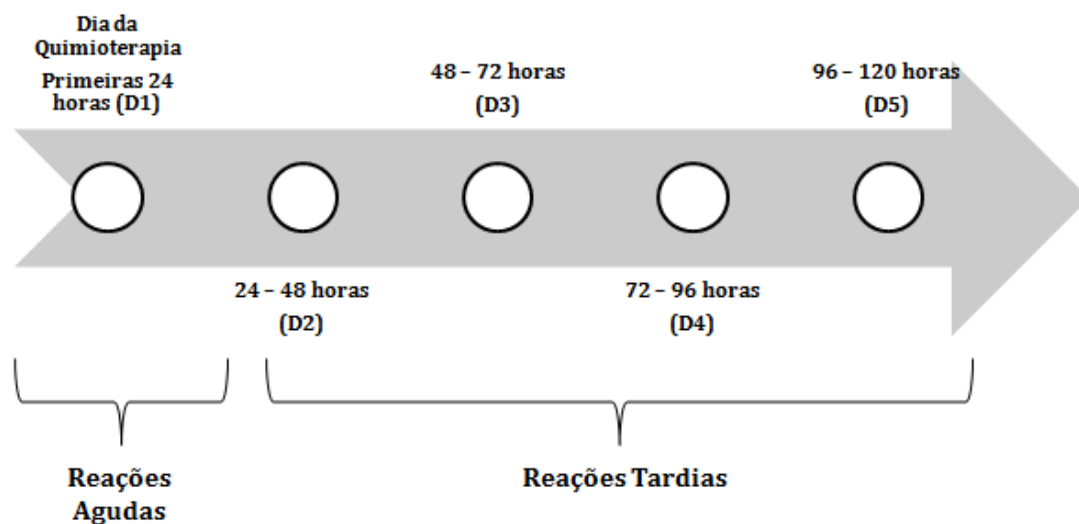


Figura 4. Classificação das reações em relação ao tempo de ocorrência, podendo ser agudas (primeiras 24 horas após a quimioterapia ou D1) ou tardias (de 24 a 120 horas após a quimioterapia ou de D2 a D5).

As reações gastrintestinais e fadiga foram classificadas em relação à gravidade de acordo com os Critérios Comuns de Toxicidade (CTCAE - versão 4) (266) (Quadro 10), levando em consideração o grau mais elevado que o sintoma atingiu no D1 ao D5.

Quadro 10. Classificação de gravidade de reações gastrintestinais e fadiga segundo Critérios Comuns de Toxicidade (CTCAE - versão 4).

Reação Adversa	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Náusea	Não há náusea	Perda do apetite sem alteração dos hábitos alimentares	Decréscimo na ingestão de alimentos, sem perda significativa de peso, desidratação e malnutrição	Inadequada ingesta de fluidos ou alimentos calóricos; alimentação por sonda; indicadas hospitalização e nutrição parenteral	-
Vômito	Ausência de episódios	De 1 a 2 episódios em 24 horas além do verificado no pré-tratamento	De 3 a 5 episódios em 24 horas além do verificado no pré-tratamento	Maior ou igual a 6 episódios em 24 horas além do verificado no pré-tratamento; alimentação por sonda; indicadas hospitalização e nutrição parenteral	Risco de morte, indicada intervenção médica urgente
Diarreia	Não há diarreia	Menos de 4 evacuações ao dia	De 4 a 6 evacuações ao dia	Maior ou igual a 7 evacuações ao dia	Risco de morte
Fadiga	Não há fadiga	Aliviada pelo repouso	Não aliviada pelo repouso, limita atividades do cotidiano	Não aliviada pelo repouso, limita autos cuidados	-

Legenda: Segundo os Critérios Comuns de Toxicidade: Náusea = desordem caracterizada por sensação de enjoo e estímulo ao vômito; Vômito = desordem caracterizada por ato reflexivo e ejeção do conteúdo do estômago pela boca; Diarreia = desordem caracterizada por frequentes evacuações líquidas; Fadiga = distúrbio caracterizado por um estado de fraqueza generalizado, com incapacidade pronunciada para realizar as atividades diárias, como se não tivesse energia suficiente.

Todos os pacientes foram submetidos ao mesmo protocolo de tratamento de suporte para uso domiciliar, elaborado pela equipe de farmácia juntamente com o corpo clínico do Ambulatório de Oncologia Clínica. Foi realizada a padronização do esquema antiemético para tratamento e profilaxia de náusea e vômitos tardios com base nas diretrizes internacionais adaptadas para nossa realidade (protocolos serão descritos nos “Resultados”).

O uso dos antieméticos foi avaliado, isto é, se os pacientes cumpriram a farmacoterapia proposta, para controlar o viés de aparecimento de êmese devido a não adesão aos medicamentos. A avaliação foi feita pela aplicação da versão em

português do teste de adesão Morisky-Green (267) (Anexo 4). Se o paciente deixou de tomar um ou dois medicamentos do protocolo antiemético o teste não foi aplicado e o paciente foi classificado como não aderente (*não adesão*).

3.6.2. Alopecia

A alopecia foi investigada no retorno 2. A porcentagem estimada da perda de cabelos após os ciclos de quimioterapia foi classificada em relação à gravidade de acordo com os Critérios Comuns de Toxicidade (CTCAE - versão 4) (266) (Quadro 11).

Quadro 11. Classificação de gravidade de alopecia segundo Critérios Comuns de Toxicidade (CTCAE - versão 4).

Reação Adversa	Grau 0	Grau 1	Grau 2
Alopecia	Não há perda de cabelos	Perda de até 50% da quantidade normal de cabelos; não é evidente a certa distância, apenas após inspeção próxima; não necessita de camuflagem	Perda > 50% da quantidade normal de cabelos; é evidente mesmo à distância; requer camuflagem; associado com impacto psicossocial

Legenda: Segundo os Critérios Comuns de Toxicidade: Alopecia = desordem caracterizada por uma diminuição na densidade de cabelo em relação ao normal.

3.6.3. Perda de Peso

Foram acompanhados os pesos dos pacientes em todas as consultas farmacêuticas e seu índice de massa corpórea (IMC) foi calculado:

$$\text{Índice de Massa Corpórea} - \text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura}^2 \text{ (m)}}$$

Calculou-se também a perda de peso por dia entre o dia do caso novo e o retorno 1:

$$\text{Perda de peso por dia (kg/dia)} = \frac{\text{Peso Caso Novo (kg)} - \text{Peso retorno 1 (kg)}}{\text{Quantidade de dias entre as duas consultas (dias)}}$$

A partir deste valor, foi possível estimar o peso no dia da quimioterapia:

$$\begin{aligned} &\text{Perda de peso entre retorno 1 e dia da quimioterapia (kg)} \\ &= \text{perda de peso por dia (kg/dia)} \\ &\times n^\circ \text{ de dias entre retorno 1 e dia da quimioterapia (dias)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\text{Peso estimado no dia da QTx (kg)} \\ &= \text{Peso R1 (kg)} - \text{Perda de peso entre R1 e dia da QTx (kg)} \end{aligned}$$

(onde R1=retorno 1; QTx=quimioterapia)

Pacientes que tiveram aumento de peso entre as duas consultas foi considerado o ganho de peso por dia para estimar o peso no dia da quimioterapia, seguindo o mesmo raciocínio.

A redução do peso dos pacientes após a quimioterapia foi classificada em relação à gravidade de acordo com os Critérios Comuns de Toxicidade (CTCAE - versão 4) (266) (Quadro 12).

Quadro 12. Classificação de gravidade de perda de peso segundo Critérios Comuns de Toxicidade (CTCAE - versão 4).

Reação Adversa	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3
Perda de Peso	Ganho de peso ou perda de 0 a 5% do peso basal	Perda de >5 a 10% do peso basal	Perda de >10 a 20% do peso basal	Perda de >20% do peso basal

Legenda: Basal é considerado o peso estimado para o dia da quimioterapia.

3.7. Avaliação da Qualidade de Vida

A avaliação da qualidade de vida foi realizada por meio da aplicação da 4ª versão do Questionário de Avaliação de Qualidade de Vida da Universidade de Washington (UW-QoL) (229,268) (Anexo 5), instrumento específico para pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

A versão em português do UW-QoL foi realizada pelo Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital do Câncer A. C. Camargo, sendo que a tradução e adaptação cultural da versão 4 foi realizada sem maiores dificuldades. Portanto, este questionário é um instrumento adaptado e validado em nossa língua, e pode ser utilizado seguramente (269).

O UW-QoL é composto por doze questões múltiplas escolhas relacionadas à domínios específicos de qualidade de vida: dor, aparência, atividade, recreação, deglutição, mastigação, fala, ombro, paladar, saliva, humor e ansiedade. Cada questão apresenta de três a cinco categorias de respostas com pontuação variando de 0 (pior condição) a 100 (melhor condição) (236). A escala assim obtida permitiu avaliar cada domínio de qualidade de vida isoladamente e, também, de modo integrado, a partir da média das doze questões, reunindo todas as medidas em um valor global para cada paciente.

Este questionário foi aplicado em todas as consultas farmacêuticas. Cada paciente foi submetido, individualmente, à aplicação do questionário, pelo mesmo entrevistador previamente treinado, responsável pela leitura das questões e opções de resposta do questionário. Todos foram orientados a responder às perguntas segundo os acontecimentos dos últimos sete dias. O entrevistador em nenhum momento interferiu ou procedeu de qualquer maneira que pudesse influenciar nas respostas do entrevistado.

3.8. Avaliação da excreção da cisplatina na urina

As determinações de cisplatina na urina também fazem parte de outro projeto que esta sendo desenvolvido pelo grupo, portanto elas foram realizadas em conjunto com o projeto de doutorado do aluno Eder de C. Pincinato.

Foram coletadas amostras de urina dos pacientes do estudo, em frascos de coleta de urina de 24 horas (garrafa de polipropileno de 2,5 L), por micção voluntária em três períodos distintos, sendo o primeiro período de 0 a 12 horas, o segundo período de 12 a 24 horas e o último período de 24 a 48 horas após a administração da cisplatina. Após o período de coleta, a amostra foi homogeneizada e uma alíquota de 45mL foi acondicionada em tubo falcon à -80°C até os procedimentos de análise (270,271).

Para a construção da curva padrão foi coletada urina de um voluntário aparentemente sadio, que não fez uso de cisplatina. Essa urina foi separada em 8 alíquotas de 9,0mL cada e acondicionada em tubo falcon (15mL de capacidade). À essas alíquotas foram adicionados padrões de cisplatina (Intas Pharmaceuticals Ltd, Índia), para que ficassem com concentrações finais de 0,10; 0,25; 0,50; 1,00; 2,50; 5,00; 7,50 e 10,00ug/mL, partindo-se de uma solução estoque inicial de 1000ug/mL de cisplatina.

Tanto para a urina dos pacientes, quanto para a urina contendo os padrões de cisplatina, seguiu-se o procedimento: adicionou-se 90uL de cloreto de níquel (solução de 300ug/mL) (Merck, Darmstadt, Alemanha), como padrão interno e 1000uL de dietilditiocarbamato (DDTC a 10% em NaOH 0,1M) (Sigma-Aldrich, Índia), como derivatizante. A amostra foi homogeneizada e deixada a 25°C por 1 hora. Após, foi adicionado 1000uL de clorofórmio (Merck, Darmstadt, Alemanha) em cada tubo, com o intuito de extrair o padrão interno e a cisplatina. Os tubos foram então centrifugados por 10 minutos, a 3500 rpm. Após a centrifugação, os tubos foram suavemente

homogeneizados para que a emulsão formada com o clorofórmio fosse quebrada e os mesmos foram novamente centrifugados a 3500 rpm por 10 minutos. Ao término da centrifugação, o sobrenadante dos tubos foi desprezado e a fase clorofórmica foi transferida para um *vial* de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) para posterior determinação analítica.

As análises de cisplatina nas amostras de urina foram realizadas por HPLC *Separation Module* (Waters 2695, EUA), utilizando-se *vials* de injeção (injetor automático) (Waters, EUA), com detector *dual absorbance* (detector UV-visível, comprimento de onda 254nm) (Waters 2487, EUA) com integrador automático e uma coluna Hypersil ODS C18 (Waters, EUA) como fase estacionária (150 mm X 4,0 mm) de 4 µM de partícula, com fase móvel constituída de uma mistura de água/metanol/acetonitrila (31/40/29, v/v/v) (Merck, Darmstadt, Alemanha) e fluxo contínuo de 1,6 ml/min. O volume de injeção foi de 10µL e o tempo total de corrida foi de 10 minutos, de acordo com os procedimentos de Lopes-Flores et al. (272). Verificou-se que o pico de cisplatina apresenta tempo de retenção de aproximadamente 4,3 minutos e o pico de padrão interno apresenta tempo de retenção em aproximadamente 5,6 minutos. Após a corrida cromatográfica, as amostras foram analisadas e quantificadas utilizando *softwares* do equipamento.

Para corrigir os valores de cisplatina encontrados na urina (para eliminar viés – diluição da urina/ fluxo urinário), foi realizada a determinação de creatinina urinária, por método colorimétrico cinético para doseamento em fluidos biológicos baseado na reação da creatinina com o ácido pícrico em meio alcalino formando um composto corado (Método de Jaffé), sendo medida a velocidade com que o complexo se forma (Laborclin, Paraná, Brasil). A urina foi previamente diluída (1:50) e então utilizado o kit descrito.

3.9. Divisão dos grupos de estudo

Para as análises descritas foram feitas duas divisões: 1) Estudo dos pacientes em um único grupo, sem levar em consideração as doses em mg/m^2 ; 2) Divisão dos pacientes em grupo 100 e grupo 80 formados a partir das doses em mg/m^2 do primeiro ciclo de quimioterapia (100 e 80 mg/m^2 , respectivamente).

3.10. Apresentação dos resultados e análise estatística

Foi realizada análise descritiva com apresentação de tabelas de frequência absoluta e percentual para as variáveis categóricas e medidas de posição (média, mediana) e dispersão (desvio-padrão, range) para as variáveis numéricas.

A análise estatística foi realizada utilizando o *Statistics Program for Social Science for Windows* (SPSS® 16.0, SPSS Inc, Chicago, IL, EUA) e o *Statistics Analysis System for Windows* (SAS® 9.2, SAS Institute Inc, Cary, NC, EUA). Como a amostra não obedeceu a uma distribuição normal, utilizou-se a estatística não paramétrica.

Para comparação de variáveis categóricas entre os grupos 100 e 80, utilizou-se o teste *Chi*-quadrado e o teste exato de Fisher. Para comparação de variáveis numéricas entre os grupos 100 e 80, foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Para verificar a associação linear entre parâmetros de interesse foi utilizado o coeficiente de correlação linear de Spearman. Para correlações que apresentaram significância estatística, foi adotado como importante as análises que revelaram um coeficiente de correlação (R) igual ou maior que 0,5, considerada correlação de forte magnitude (273). O coeficiente de determinação, também chamado de R^2 varia entre 0 e 1 indicando, em percentagem, o quanto o modelo consegue explicar os valores observados. Quanto maior o R^2 , mais explicativo é modelo, melhor ele se ajusta à amostra. Por exemplo, interpreta-se que para um $R=0,5$ (coeficiente de determinação

dado por $R^2 = 0,25$), 25% da variável dependente consegue ser explicada pelos regressores presentes no modelo.

Foi utilizada a análise de variância para medidas repetidas (*ANOVA for repeated measures*), seguida do teste de perfil de contrastes, para analisar a evolução entre as avaliações (diferentes tempos). As variáveis foram transformadas em postos (*ranks*) devido à ausência de distribuição normal.

O nível de significância adotado em todas as análises foi de 5% ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

4.0. Protocolo de Profilaxia e Tratamento da Êmese Tardia

Anteriormente à criação do protocolo de profilaxia e tratamento da êmese tardia, na consulta que antecedia a primeira quimioterapia os pacientes recebiam uma prescrição padrão onde os antieméticos (metoclopramida e dimenidrinato) eram prescritos para uso “se necessário”.

Como a cisplatina é um antineoplásico altamente emetogênico, preconiza-se internacionamente que seja utilizada para profilaxia e tratamento da êmese tardia a combinação de dexametasona e o aprepitante continuamente por 2-3 dias (110). Ainda, o emprego de um antagonista do receptor de 5-HT₃ (ex. ondansetrona) continuamente na êmese tardia mostrou ser tão eficaz tanto quanto na êmese aguda (274). No entanto, apesar dos animadores resultados com emprego destes medicamentos, seus custos ser uma forma de impecilho para aplicação na prática. Por exemplo, o custo de uma caixa de aprepitante com o número necessário de cápsulas para o tratamento de 1 ciclo (1 cápsula de 125mg + 2 cápsulas de 80mg) está em torno de R\$538,00 a R\$580,00, além de não estar listado na Portaria MS/GM nº3536/98, que concede autorização de uso de medicamentos de alto custo para pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS), o que impossibilita muitos hospitais brasileiros de incluir este medicamento no tratamento de seus pacientes. Já o preço de uma caixa do ondansetron, necessária para o tratamento de 1 ciclo (10 comprimidos de 8mg), varia de R\$37,15 a R\$537,00.

Como neste estudo os sujeitos são dependentes do SUS e possuem baixo nível socioeconômico, foi necessário elaborar um protocolo que estivesse ao alcance do perfil desses pacientes. Padronizou-se, que deve ser administrado,

obrigatoriamente, metoclopramida 10 mg de 6 horas em 6 horas por três dias, sendo seu uso estendido por mais tempo se necessário (D2 a D4; Após D5 se necessário), que pode ser adquirido na UBS; e também dexametasona 8 mg de 12 horas em 12 horas por três dias depois da quimioterapia (D2 a D4), cujos comprimidos foram doados gentilmente pelo laboratório farmacêutico Teuto[®] (Anápolis, Brasil) e são separados em kits, doados aos pacientes no dia da quimioterapia, acompanhados de uma orientação por escrito e esclarecimento oral de uso. O uso do dimenidrinato é feito á critério, caso não haja um bom controle da náusea e vômito com metoclopramida e dexametasona. O quadro 13 mostra o esquema antiemético padronizado.

Quadro 13. Protocolo de tratamento e profilaxia da êmese tardia.

Dia de Administração	Medicamentos	Posologia
D2 a D4	Metoclopramida Dexametasona	10mg de 6/6 horas 8mg de 12/12 horas
A partir de D5	Metoclopramida	10mg de 6/6 horas, se necessário

4.1. Pacientes descontinuados e divisão dos grupos

Foram incluídos 95 pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Ambulatório de Oncologia Clínica do HC/UNICAMP no período de Maio de 2011 a Outubro de 2012, no entanto, 36 pacientes foram descontinuados antes do início do tratamento, determinando um total de 59 pacientes estudados (figura 5).

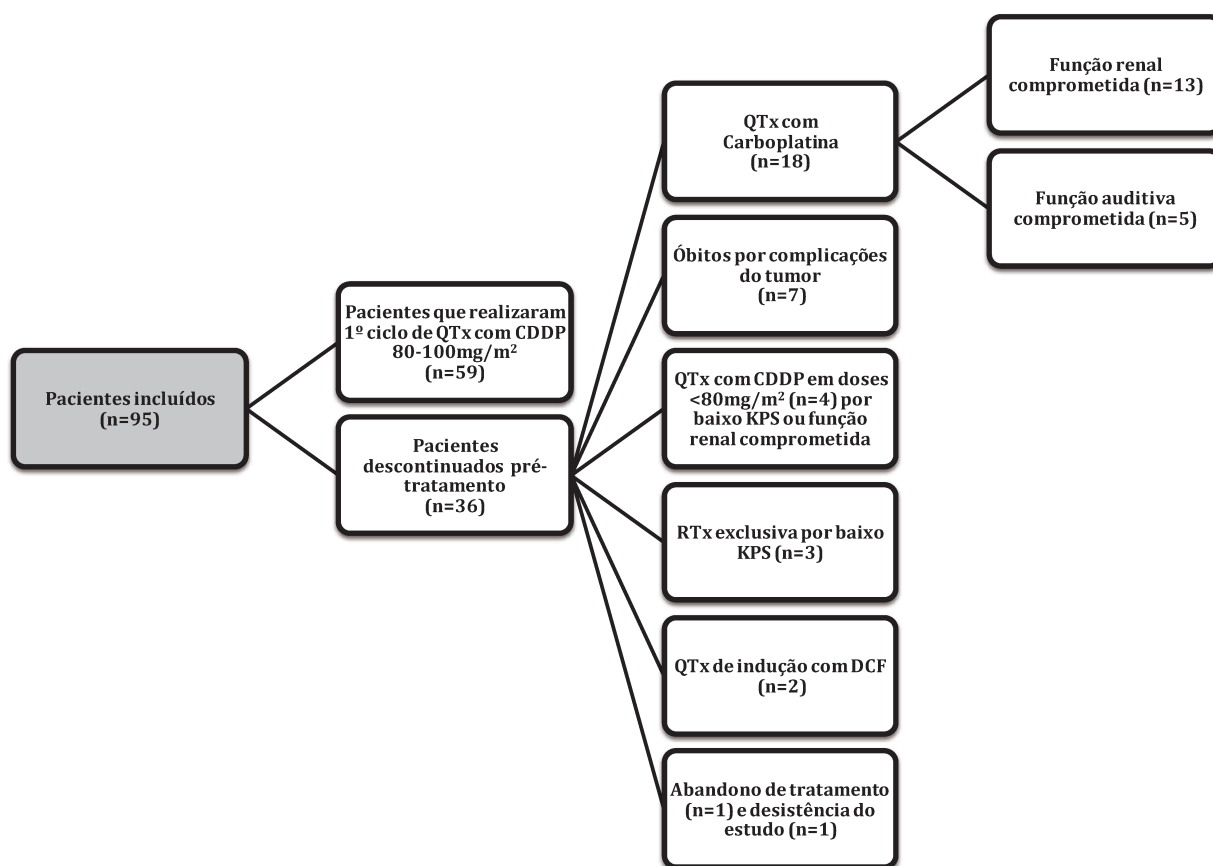


Figura 5. Pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Ambulatório de Oncologia do HC/UNICAMP incluídos e descontinuados antes de iniciar tratamento. *Legenda:* QTx= quimioterapia; CDDP=cisplatina; RTx= radioterapia; KPS= Índice de Karnofsky; DCF= docetaxel, cisplatina e fluorouracil.

Os pacientes que realizaram 1º ciclo de quimioterapia com cisplatina foram alocados nos grupos 100 (100mg/m²) (n=41) e 80 (80mg/m²) (n=18). Quando não analisados em grupos (total; n=59), os pacientes receberam 153,6 ± 29,2mg (range: 102mg - 240mg; mediana: 154mg) de cisplatina no 1º ciclo de quimioterapia.

4.2. Características dos pacientes estudados

Os dados demográficos e características iniciais dos pacientes estudados estão descritas nas tabelas 1 a 4. Os grupos 100 e 80 diferiram estatisticamente apenas para os parâmetros sexo e extensão do tumor.

Tabela 1. Características dos pacientes estudados (variáveis numéricas).

Características iniciais	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	TOTAL
<i>Idade (anos)</i>				
Média ± DP	54,2 ± 9,3	58,7 ± 9,1	0,127	55,6 ± 9,4
Range	27 - 73	45 - 76		27 - 76
Mediana	55	60		56
<i>Renda Familiar (salários mínimos)</i>				
Média ± DP	2,6 ± 1,9	2,1 ± 1,1	0,456	2,4 ± 1,7
Range	0 - 9	1 - 4		0 - 9
Mediana	2	2		2

Legenda: DP=desvio padrão. *Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste de Mann-Whitney).

Tabela 2. Características dos pacientes estudados (variáveis categóricas).

Características iniciais	Frequência (n, %)		Valor de P*	TOTAL
	Grupo 100	Grupo 80		
Sexo				
Masculino	38 (92,7)	13 (72,2)	0,049	51 (86,4)
Feminino	3 (7,3)	5 (27,8)		8 (13,6)
Cor da Pele				
Branco	32 (78,0)	15 (83,3)	0,841	47 (79,7)
Pardo	7 (17,1)	2 (11,1)		9 (15,3)
Preto	2 (4,9)	1 (5,6)		3 (5,0)
Escolaridade				
Analfabeto(a)	2 (4,9)	3 (16,6)	0,515	5 (8,5)
1º grau incompleto	24 (58,5)	10 (55,6)		34 (57,6)
1º grau completo	9 (22,0)	2 (11,1)		11 (18,6)
2º grau incompleto	1 (2,4)	0 (0,0)		1 (1,7)
2º grau completo	4 (9,8)	3 (16,7)		7 (11,9)
Superior incompleto	1 (2,4)	0 (0,0)		1 (1,7)
Superior completo	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
Estado Civil				
Solteiro(a)	10 (24,4)	2 (11,1)	0,527	12 (20,3)
Casado(a)	21 (51,2)	9 (50,0)		30 (50,8)
Possui companheiro(a)	3 (7,3)	2 (11,1)		5 (8,5)
Divorciado(a)	6 (14,6)	3 (16,7)		9 (15,3)
Viúvo(a)	1 (2,4)	2 (11,1)		3 (5,1)
Condição de Trabalho**				
Desempregado(a)	5 (12,5)	2 (11,1)	0,352	7 (12,1)
Autônomo(a)	6 (15,0)	0 (0,0)		6 (10,3)
Aposentado(a)	7 (17,5)	6 (33,3)		13 (22,4)
Empregado(a)	4 (10,0)	2 (11,1)		6 (10,3)
Empregador(a)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
Estudante	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
Do lar	1 (2,5)	2 (11,1)		3 (5,2)
Afastado(a)	17 (42,5)	6 (33,3)		23 (39,7)
Situação de Trabalho**				
Trabalha	8 (20,0)	2 (11,1)	0,434	10 (17,2)
Não trabalha devido ao tumor	20 (50,0)	7 (38,9)		27 (46,6)
Não trabalha por outros motivos	12 (30,0)	9 (50,0)		21 (36,2)

Legenda: n= número absoluto de paciente. *Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste Chi-quadrado). ** Um paciente não avaliado para esta categoria; Grupo 100: n=40 e Total: n=58.

Tabela 3. Caracterização dos pacientes estudados quanto ao tabagismo e etilismo.

	Frequência (n, %)			Valor de P*
	Grupo 100	Grupo 80	TOTAL	
Tabagismo**				
Não tabagistas	1 (2,6)	2 (11,1)	3 (5,3)	0,303
Tabagistas Discretos	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Tabagistas Moderados	6 (15,4)	1 (5,6)	7 (12,3)	
Tabagistas Acentuados	32 (82,0)	15 (83,3)	47 (82,4)	
Etilismo***				
Abstêmios	3 (8,3)	5 (27,8)	8 (14,8)	0,169
Etilistas Discretos	3 (8,3)	0 (0,0)	3 (5,5)	
Etilistas Moderados	6 (16,7)	2 (11,1)	8 (14,8)	
Etilistas Acentuados	13 (36,1)	7 (38,9)	20 (37,1)	
Etilistas Mais que Acentuados	11 (30,6)	4 (22,2)	15 (27,8)	

Legenda: n= número absoluto de paciente. *Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste *Chi*-quadrado). ** Dois pacientes não avaliados para esta categoria; Grupo 100: n=39 e Total: n=57. *** Cinco pacientes não avaliados para esta categoria; Grupo 100: n=36 e Total: n=54.

Tabela 4. Localização, graduação histopatológica, estadiamento, estadio do tumor dos pacientes estudados.

Características do tumor	Frequência (n, %)		Valor de P*	TOTAL
	Grupo 100	Grupo 80		
Sítio do tumor primário				
Cavidade Oral	4 (9,8)	2 (11,1)		6 (10,2)
Faringe	26 (63,4)	13 (72,2)	0,700	39 (66,1)
Laringe	11 (26,8)	3 (16,7)		14 (23,7)
Graduação Histopatológica**				
Muito diferenciado	1 (2,9)	0 (0,0)		1 (2,1)
Moderadamente diferenciado	29 (85,3)	12 (85,7)	0,794	41 (85,4)
Pouco diferenciado	4 (11,8)	2 (14,3)		6 (12,5)
Indiferenciado	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
Extensão do Tumor (T)				
T1	4 (9,8)	0 (0,0)		4 (6,8)
T2	10 (24,4)	0 (0,0)	0,003	10 (16,9)
T3	15 (36,6)	4 (22,2)		19 (32,2)
T4	12 (29,3)	14 (77,8)		26 (44,1)
Metástase em Linfonodo Regional (N)				
N0	7 (17,1)	5 (27,8)		12 (20,4)
N1	12 (29,3)	6 (33,3)	0,694	18 (30,5)
N2	14 (34,1)	5 (27,8)		19 (32,2)
N3	8 (19,5)	2 (11,1)		10 (16,9)
Metástase a Distância (M)				
M0	41 (100,0)	18 (100,0)		59 (100,0)
M1	0 (0,0)	0 (0,0)	—	0 (0,0)
Estadio				
I	1 (2,4)	0 (0,0)		1 (1,7)
II	2 (4,9)	0 (0,0)	0,350	2 (3,4)
III	13 (31,7)	3 (16,7)		16 (27,1)
IV	25 (61,0)	15 (83,3)		40 (67,8)

Legenda: n= número absoluto de paciente. *Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste Chi-quadrado). ** Onze pacientes não avaliados para esta categoria; Grupo 100: n=34, Grupo 80: n=14 e Total: n=48.

Ainda, foi coletado o Índice de Karnofsky (KPS) e observado o uso de sonda para alimentação e traqueostomia para respiração nas consultas anteriores e posterior ao primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (tabelas 5 e 6). Os grupos 80 e 100 diferiram para o Índice de Karnofsky (KPS) e uso de sonda em todas as consultas.

Dois pacientes do grupo 100 (com KPS 70% e 60% no retorno 1) deveriam ter recebido prescrição de 80mg/m² conforme descrito anteriormente, porém, por escolha médica, foi decidido prescrever 100mg/m².

Tabela 5. Índice de Karnofsky (KPS) antes (caso novo, retorno 1) e após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (retorno 2) (grupos 100, 80 e total).

	Frequência (n, %)			Valor de P*	TOTAL
	Grupo 100	Grupo 80			
Caso Novo					
100	14 (34,1)	2 (11,1)			16 (27,1)
90	17 (41,5)	2 (11,1)			19 (32,2)
80	6 (14,6)	5 (27,8)	0,001		11 (18,7)
70	4 (9,8)	9 (50,0)			13 (22,0)
60	0 (0,0)	0 (0,0)			0 (0,0)
Retorno 1**					
100	5 (13,5)	0 (0,0)			5 (9,4)
90	19 (51,4)	3 (18,8)			22 (41,5)
80	11 (29,7)	7 (43,8)	0,007		18 (34,0)
70	1 (2,7)	5 (31,2)			6 (11,3)
60	1 (2,7)	1 (6,2)			2 (3,8)
Retorno 2 (Após ciclo 1)***					
100	5 (12,8)	0 (0,0)			5 (8,9)
90	16 (41,0)	2 (11,8)			18 (32,2)
80	13 (33,4)	7 (41,1)	0,010		20 (35,7)
70	5 (12,8)	6 (35,3)			11 (19,6)
60	0 (0,0)	2 (11,8)			2 (3,6)

Legenda: n= número absoluto de paciente. *Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste Chi-quadrado). ** Seis pacientes não avaliados; Grupo 100: n=37; Grupo 80: n=16 e Total: n=53. *** Três pacientes não avaliados; Grupo 100: n=39; Grupo 80: n=17 e Total: n=56.

Tabela 6. Uso de sonda para alimentação e traqueostomia antes (caso novo, retorno 1) e após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (retorno 2) (grupos 100, 80 e total).

	Frequência (n, %)	
	Sonda	Traqueostomia
<i>Caso Novo</i>		
Grupo 100	1 (2,4)	4 (9,8)
Grupo 80	5 (27,8)	3 (16,7)
Valor de P*	0,008	0,664
TOTAL	6 (10,2)	7 (11,9)
<i>Retorno 1**</i>		
Grupo 100	1 (2,6)	6 (15,4)
Grupo 80	9 (52,9)	3 (17,6)
Valor de P*	0,000	1,000
TOTAL	10 (17,9)	9 (16,1)
<i>Retorno 2 (Após ciclo 1)</i>		
Grupo 100	5 (12,2)	7 (17,1)
Grupo 80	10 (55,6)	3 (16,7)
Valor de P*	0,001	1,000
TOTAL	15 (25,4)	10 (16,9)

Legenda: n= número absoluto de paciente. *Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste exato de Fisher); ** Três pacientes não avaliados para esta categoria; Grupo 100: n=39; Grupo 80: n=17 e Total: n=56.

4.3. Reações Adversas e Graus de Toxicidade

4.3.0. Hematológicas

Durante o estudo foram acompanhados os parâmetros clínicos do hemograma para avaliação de reações adversas hematológicas. Os valores basais e após 1º ciclo de quimioterapia de hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas para os grupos 100 e 80 e total estão descritos na tabela 7.

Tabela 7. Concentração de hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas antes a após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

	Basal			Após 1º ciclo		
	Grupo 100	Grupo 80	TOTAL	Grupo 100	Grupo 80	TOTAL
Hemoglobina (g/L)	12,7 ± 1,6	12,1 ± 1,7	12,5 ± 1,7	11,0 ± 1,7 [†]	9,9 ± 1,6 [†]	10,7 ± 1,8 [†]
Leucócitos (x10³/mm³)	9,5 ± 3,8*	10,9 ± 2,9*	9,9 ± 3,6	4,7 ± 2,7 [†]	5,4 ± 1,5 [†]	4,9 ± 2,4 [†]
Neutrófilos (x10³/mm³)	6,0 ± 2,7*	7,4 ± 2,5*	6,5 ± 2,7	2,9 ± 2,2 [†]	3,6 ± 1,6 [†]	3,1 ± 2,0 [†]
Linfócitos (x10³/mm³)	2,0 ± 0,8	1,9 ± 0,7	2,0 ± 0,7	0,7 ± 0,4 [†]	0,7 ± 0,3 [†]	0,7 ± 0,4 [†]
Plaquetas (x10³/mm³)	314,4 ± 129,8	374,2 ± 170,0	332,6 ± 144,4	232,1 ± 96,0 [†]	284,5 ± 118,2 [†]	248,1 ± 105,1 [†]

Legenda: * Diferença significativa entre grupo 100 e 80 (p<0,05) (Teste de Mann-Whitney). † Redução significativa após 1º ciclo (p<0,05) (ANOVA for repeated measures).

Analisando a tabela 7, nota-se que os valores de neutrófilos e leucócitos antes do tratamento eram estatisticamente diferentes entre os grupos 100 e 80. Após quimioterapia com cisplatina, todos os parâmetros apresentaram reduções significativas, porém não houve diferenças entre as médias do grupo 100 e 80.

Para explorar a origem da redução de hemoglobina, foram também investigados contagem de células vermelhas do sangue (RBC), hematócrito (Ht),

volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), distribuição de hemácias por volume (RDW) (tabela 8).

Tabela 8. Contagem de células vermelhas do sangue (RBC), hematócrito (Ht), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), distribuição de hemácias por volume (RDW), antes a após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

	Basal			Após 1º ciclo		
	Grupo 100	Grupo 80	TOTAL	Grupo 100	Grupo 80	TOTAL
RBC (x10⁹/mm³)	4,2 ± 0,5	4,1 ± 0,7	4,2 ± 0,5	3,7 ± 0,6 [†]	3,4 ± 0,6 [†]	3,6 ± 0,6 [†]
Ht (%)	38,6 ± 4,5	36,7 ± 4,9	38,0 ± 4,6	33,2 ± 4,8 [†]	30,4 ± 4,9 [†]	32,3 ± 5,0 [†]
VCM (fl)	91,7 ± 5,3	90,2 ± 4,8	91,2 ± 5,2	90,3 ± 5,8	89,4 ± 5,4	90,0 ± 5,7
HCM (pg)	30,2 ± 2,2	29,6 ± 1,5	30,0 ± 1,5	30,0 ± 2,2	29,3 ± 1,8	29,8 ± 2,1
CHCM (g/dL)	32,9 ± 1,1	32,8 ± 1,0	32,9 ± 1,1	33,2 ± 1,0	32,8 ± 1,0	33,1 ± 1,0
RDW	13,5 ± 0,9	13,7 ± 1,6	13,6 ± 1,2	13,8 ± 1,6	14,2 ± 2,3	13,9 ± 2,8

Legenda: * Diferença significativa entre grupo 100 e 80 (p<0,05) (Teste de Mann-Whitney). † Redução significativa após 1º ciclo (p<0,05) (ANOVA for repeated measures).

Observa-se pela tabela 8 que os grupos 100 e 80 eram semelhantes em relação aos valores basais, e também não diferiram após 1º ciclo. Apenas os parâmetros RBC e Ht apresentaram variação significativa após tratamento em ambos os grupos.

As alterações hematológicas apresentadas pelos pacientes também foram estudadas quanto a gravidade e classificadas de grau 0 a 4 (tabelas 9 a 13).

Tabela 9. Anemia (graus de toxicidade) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Gravidade	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Grau 0	9 (22,0)	2 (11,1)	0,373	11 (18,6)
Grau 1	21 (51,2)	8 (44,5)		29 (49,2)
Grau 2	10 (24,4)	6 (33,3)		16 (27,1)
Grau 3	1 (2,4)	2 (11,1)		03 (5,1)
Grau 4	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)

Legenda: n= número absoluto de paciente. * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste *Chi*-quadrado).

Tabela 10. Leucopenia (graus de toxicidade) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Gravidade	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Grau 0	22 (53,7)	13 (72,2)	0,450	35 (59,3)
Grau 1	8 (19,5)	4 (22,2)		12 (20,3)
Grau 2	8 (19,5)	1 (5,6)		9 (15,3)
Grau 3	1 (2,4)	0 (0,0)		1 (1,7)
Grau 4	2 (4,9)	0 (0,0)		2 (3,4)

Legenda: n= número absoluto de paciente. * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste *Chi*-quadrado).

Tabela 11. Neutropenia (graus de toxicidade) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Gravidade	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Grau 0	27 (65,8)	15 (83,3)	0,518	42 (71,2)
Grau 1	5 (12,2)	2 (11,1)		7 (11,8)
Grau 2	3 (7,3)	1 (5,6)		4 (6,8)
Grau 3	4 (9,8)	0 (0,0)		4 (6,8)
Grau 4	2 (4,9)	0 (0,0)		2 (3,4)

Legenda: n= número absoluto de paciente. * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste *Chi*-quadrado).

Tabela 12. Linfopenia (graus de toxicidade) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Gravidade	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Grau 0	11 (26,8)	02 (11,1)	0,513	13 (22,0)
Grau 1	5 (12,2)	3 (16,7)		8 (13,6)
Grau 2	14 (34,1)	9 (50,0)		23 (39,0)
Grau 3	9 (22,0)	4 (22,2)		13 (22,0)
Grau 4	2 (4,9)	0 (0,0)		2 (3,4)

Legenda: n= número absoluto de paciente. * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste *Chi*-quadrado).

Tabela 13. Plaquetopenia (graus de toxicidade) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Gravidade	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Grau 0	32 (78,1)	15 (83,3)	0,764	47 (79,7)
Grau 1	8 (19,5)	3 (16,7)		11 (18,6)
Grau 2	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
Grau 3	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
Grau 4	1 (2,4)	0 (0,0)		1 (1,7)

Legenda: n= número absoluto de paciente. * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste *Chi*-quadrado).

Estatisticamente não houve diferença em relação aos graus de toxicidade entre os grupos 100 e 80.

4.3.1. Renal

Para verificar as alterações renais ocasionadas pela quimioterapia com cisplatina foram observados os valores de creatinina sérica e o *clearance* de creatinina estimado do grupo 100, 80 e total, antes e após 1º ciclo (tabela 14).

Tabela 14. Creatinina sérica e *clearance* de creatinina antes a após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

	Basal			Após 1º ciclo		
	Grupo 100	Grupo 80	TOTAL	Grupo 100	Grupo 80	TOTAL
Creatinina (mg/dL)	0,8 ± 1,5	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	1,1 ± 0,4*†	0,8 ± 0,3*	1,0 ± 0,4†
Clearance de Creatinina (mL/min)	88,6 ± 26,1	73,3 ± 20,0	84,0 ± 25,2	69,9 ± 26,0†	68,1 ± 27,3†	69,3 ± 26,2†

Legenda: * Diferença significativa entre grupo 100 e 80 ($p < 0,05$) (Teste de Mann-Whitney). † Redução/aumento significativa(o) após 1º ciclo ($p < 0,05$) (ANOVA for repeated measures). Após 1º ciclo/ Creatinina: Grupo 100 - n=40; Grupo 80= 18; Total =58. Após 1º ciclo/ Clearance de Creatinina: Grupo 100 - n=39; Grupo 80=18; Total= 57.

Observa-se que para creatinina sérica os grupos 80 e 100, que antes da quimioterapia apresentavam valores similares, diferiram após o primeiro ciclo; houve aumento significativo apenas para o grupo 100 e total. Já em relação ao *clearance* de creatinina os grupos foram estatisticamente similares antes e após o primeiro ciclo de quimioterapia; as reduções dos grupos 100 e 80 foram significativas, porém o grupo 100 apresentou uma redução muito maior (redução em 18,7mL/min, contra 5,2mL/min).

As alterações renais também foram estudadas quanto a gravidade e classificadas de grau 0 a 4 (tabelas 15 e 16).

Tabela 15. Aumento de creatinina (graus de toxicidade) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Gravidade	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Grau 0	27 (67,5)	15 (83,3)	0,253	42 (72,4)
Grau 1	8 (20,0)	3 (16,7)		11 (19,0)
Grau 2	5 (12,5)	0 (0,0)		5 (8,6)
Grau 3	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
Grau 4	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)

Legenda: * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste *Chi*-quadrado). Grupo 100: n=40; Total: n=58.

Tabela 16. Redução do *clearance* de creatinina (graus de toxicidade) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Gravidade	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Grau 0	12 (30,7)	9 (50,0)	0,454	21 (36,8)
Grau 1	11 (28,2)	3 (16,7)		14 (24,6)
Grau 2	15 (38,5)	5 (27,8)		20 (35,1)
Grau 3	1 (2,6)	1 (5,6)		2 (3,5)
Grau 4	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)

Legenda: * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste *Chi*-quadrado). Grupo 100: n=39; Total: n=57.

Estatisticamente não houve diferença em relação aos graus de toxicidade entre os grupos 100 e 80.

4.3.2. Gastrointestinais

Estudou-se a frequência de náusea e graus de toxicidade do grupo 100, 80 e total após 1º ciclo (tabela 17). Ainda, foi analisado o padrão de náusea em função dos dias de acometimento (tabela 18).

Tabela 17. Náusea (graus de toxicidade) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Gravidade	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Grau 0	11 (26,8)	10 (55,5)	0,145	21 (35,6)
Grau 1	9 (22,0)	4 (22,2)		13 (22,0)
Grau 2	15 (36,6)	3 (16,7)		18 (30,5)
Grau 3	6 (14,6)	1 (5,6)		7 (11,9)
Grau 4	-	-		-

Legenda: n= número absoluto de paciente. * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste *Chi*-quadrado)..

Tabela 18. Náusea (D1 a D5) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Dia	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Dia 1	12 (29,3)	5 (27,8)	1,000	17 (28,8)
Dia 2	19 (46,3)	7 (38,9)	0,777	26 (44,1)
Dia 3	23 (56,1)	7 (38,9)	0,267	30 (50,8)
Dia 4	19 (46,3)	7 (38,9)	0,777	26 (44,1)
Dia 5	21 (51,2)	5 (27,8)	0,154	26 (44,1)

Legenda: n= número absoluto de paciente. * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste exato de Fisher).

O mesmo foi feito para vômito (tabelas 19 e 20).

Tabela 19. Vômito (graus de toxicidade) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Gravidade	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Grau 0	17 (41,5)	14 (77,8)		31 (52,5)
Grau 1	11 (26,8)	0 (0,0)		11 (18,6)
Grau 2	6 (14,6)	3 (16,7)	0,026	9 (15,3)
Grau 3	7 (17,1)	1 (5,5)		8 (13,6)
Grau 4	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)

Legenda: n= número absoluto de paciente. * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste *Chi*-quadrado).

Tabela 20. Vômito (D1 a D5) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Dia	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Dia 1	7 (17,1)	1 (5,6)	0,414	8 (13,6)
Dia 2	14 (34,1)	3 (16,7)	0,222	17 (28,8)
Dia 3	16 (39,0)	4 (22,2)	0,247	20 (33,9)
Dia 4	12 (29,3)	4 (22,2)	0,753	16 (27,1)
Dia 5	11 (26,8)	3 (16,7)	0,516	14 (23,7)

Legenda: n= número absoluto de paciente. * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste exato de Fisher).

Para náusea, não houve diferença estatística nas gravidades entre os grupos 100 e 80; já para vômito, o grupo 100 foi mais afetado estatisticamente. Em relação aos dias de acometimento (D1 a D5), tanto para náusea como para vômito não houve diferença estatística entre os grupos. Náusea e vômitos tardios (principalmente no D3) são mais frequentes que os agudos.

Verificou-se a adesão dos pacientes ao protocolo de profilaxia e tratamento de náusea e vômito (tabela 21). Não houve diferença estatística de adesão entre os grupos 100 e 80.

Tabela 21. Adesão ao protocolo antiemético no primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Adesão	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Não adesão	7 (17,5)	2 (11,8)	0,822	9 (15,8)
Baixa adesão	1 (2,5)	0 (0,0)		1 (1,7)
Média Adesão	6 (15,0)	4 (23,5)		10 (17,5)
Alta adesão	26 (65,0)	11 (64,7)		37 (64,9)

Legenda: n= número absoluto de paciente. * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste *Chi*-quadrado).

Em relação à diarreia, as tabelas 22 e 23 mostram a frequência e graus de toxicidade do grupo 100, 80 e total após 1º ciclo e o padrão em função dos dias de acometimento.

Tabela 22. Diarreia (graus de toxicidade) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Gravidade	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Grau 0	34 (82,9)	17 (94,4)	0,622	51 (86,4)
Grau 1	4 (9,8)	1 (5,6)		5 (8,5)
Grau 2	2 (4,9)	0 (0,0)		2 (3,4)
Grau 3	1 (2,4)	0 (0,0)		1 (1,7)
Grau 4	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)

Legenda: n= número absoluto de paciente. * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste *Chi*-quadrado).

Tabela 23. Diarreia (D1 a D5) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Dia	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Dia 1	3 (7,3)	0 (0,0)	0,546	3 (5,1)
Dia 2	3 (7,3)	1 (5,6)	1,000	4 (6,8)
Dia 3	2 (4,9)	0 (0,0)	1,000	2 (3,4)
Dia 4	1 (2,4)	0 (0,0)	1,000	1 (1,7)
Dia 5	3 (7,3)	0 (0,0)	0,546	3 (5,1)

Legenda: n= número absoluto de paciente. * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste exato de Fisher).

Os grupos 100 e 80 não diferiram estatisticamente em relação à gravidade da diarreia e aos dias de acometimento (D1 ao D5). Ainda, as frequências de diarreia aguda e tardia foram similares.

4.3.3. Fadiga

Os resultados sobre a frequência, graus de toxicidade e dias de acometimento da fadiga estão descritos nas tabelas 24 e 25.

Tabela 24. Fadiga (graus de toxicidade) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Gravidade	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Grau 0	15 (36,6)	8 (47,1)	0,617	23 (39,6)
Grau 1	12 (29,3)	3 (17,6)		15 (25,9)
Grau 2	14 (34,1)	6 (35,3)		20 (34,5)
Grau 3	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
Grau 4	-	-		-

Legenda: n= número absoluto de paciente. * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste *Chi*-quadrado). Grupo 80: n=17; Total: n=58.

Tabela 25. Fadiga (D1 a D5) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Dia	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Dia 1	10 (24,4)	5 (29,4)	0,747	15 (25,9)
Dia 2	14 (34,1)	9 (52,9)	0,242	23 (39,6)
Dia 3	18 (43,9)	9 (52,9)	0,574	27 (46,5)
Dia 4	21 (51,2)	7 (41,2)	0,570	28 (48,3)
Dia 5	19 (46,3)	6 (35,3)	0,564	25 (43,1)

Legenda: n= número absoluto de paciente. * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste exato de Fisher). Grupo 80: n=17; Total: n=58.

Os grupos 100 e 80 não diferiram estatisticamente em relação à gravidade da fadiga e aos dias de acometimento (D1 ao D5). Fadiga é mais frequente na fase tardia, principalmente no D3 e D4.

4.3.4. Alopecia

A alopecia foi pouco frequente dentre os pacientes estudados. Os resultados sobre a frequência e graus de toxicidade estão descritos na tabela 26. Não houve diferença estatística entre os grupos 100 e 80.

Tabela 26. Alopecia (graus de toxicidade) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Gravidade	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Grau 0	37 (90,2)	18 (100,0)	0,390	55 (93,2)
Grau 1	3 (7,3)	0 (0,0)		3 (5,1)
Grau 2	1 (2,5)	0 (0,0)		1 (1,7)
Grau 3	—	—		—
Grau 4	—	—		—

Legenda: n= número absoluto de paciente. * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste *Chi*-quadrado).

4.3.5. Perda de Peso e Redução de Índice de Massa Corpórea (IMC)

Pacientes perderam em média $0,05 \pm 0,07$ kg/dia entre o dia do caso novo e retorno 1 (grupo 100: $0,04 \pm 0,07$ kg/dia; grupo 80: $0,06 \pm 0,07$ kg/dia; $p=0,298$).

A tabela 27 mostra os pesos e IMC dos pacientes (grupos 100, 80 e total) no caso novo, retorno 1, dia da quimioterapia e retorno 2 (pós ciclo 1). A perda de peso também foi avaliada por grau de toxicidade (tabela 28).

Tabela 27. Peso e Índice de Massa Corpórea (IMC) antes (caso novo, retorno 1, dia da quimioterapia) e após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (retorno 2) (grupos 100, 80 e total).

	Peso (Kg)	IMC (Kg/m²)
<i>Caso Novo</i>		
Grupo 100	63,5 ± 16,9	22,6 ± 5,1
Grupo 80	50,7 ± 10,5	19,2 ± 4,8
Valor de P*	0,001	0,015
TOTAL	59,6 ± 16,2	21,6 ± 5,1
<i>Retorno 1</i>		
Grupo 100	62,8 ± 16,9 [†]	22,3 ± 5,1 [†]
Grupo 80	50,2 ± 10,0 [†]	18,9 ± 4,1 [†]
Valor de P*	0,005	0,018
TOTAL	59,1 ± 16,2 [†]	21,2 ± 5,1 [†]
<i>Estimado para o dia da quimioterapia</i>		
Grupo 100	62,4 ± 16,4 [†]	22,1 ± 5,0 [†]
Grupo 80	49,4 ± 9,9 [†]	18,5 ± 4,1 [†]
Valor de P*	0,002	0,008
TOTAL	58,5 ± 15,9 [†]	21,0 ± 5,0 [†]
<i>Retorno 2 (Após ciclo 1)</i>		
Grupo 100	59,9 ± 15,7 [†]	21,3 ± 4,7 [†]
Grupo 80	48,1 ± 8,4 [†]	18,0 ± 3,5 [†]
Valor de P*	0,002	0,005
TOTAL	56,2 ± 14,8 [†]	20,3 ± 4,6 [†]

Legenda: * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste de Mann-Whitney).
[†] Redução significativa em relação ao tempo anterior (p<0,05) (ANOVA for repeated measures).

Tabela 28. Perda de peso (graus de toxicidade) após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (n, %)				
Gravidade	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Grau 0	24 (60,0)	15 (83,3)	0,210	39 (67,3)
Grau 1	12 (30,0)	2 (11,1)		14 (24,1)
Grau 2	4 (10,0)	1 (5,6)		5 (8,6)
Grau 3	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
Grau 4	—	—		—

Legenda: n= número absoluto de paciente. * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste *Chi-quadrado*).

Observa-se que grupo 100 e 80 eram diferentes estatisticamente desde o dia do caso novo, sendo que o grupo 80 apresentava menor peso e IMC (um dos motivos por ter feito primeiro ciclo com 80mg/m² de cisplatina); eles permaneceram diferentes até no retorno 2. Pacientes perderam mais peso após a quimioterapia (média de 2,3 kg), mas já estavam perdendo peso desde o dia do caso novo (média de 0,5 e 0,6 kg entre caso novo e retorno 1, e retorno 1 e dia da quimioterapia, respectivamente). Em todos os momentos e para ambos os grupos a redução do peso foi estatisticamente significativa. Em relação aos graus de toxicidade, os grupos 80 e 100 não diferiram.

4.3.6. Resumo

Embora os grupos 100 e 80 foram estatisticamente iguais em relação às gravidades das reações adversas, nota-se que a diferença entre as frequências das reações nos grupos 100 e 80 foram clinicamente relevantes (tabela 29), o grupo 100 apresentou maior frequência comparado ao grupo 80, exceto para anemia e linfopenia.

Tabela 29. Reações adversas após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (grupos 100, 80 e total).

Frequência (%)			
Reação Adversa	Grupo 100	Grupo 80	Total
Anemia	78,0	88,9	81,4
Linfopenia	73,2	88,9	78,0
Náusea	73,2	45,5	64,4
Clearance de Creatinina	69,3	50,0	63,2
Fadiga	63,4	52,9	60,4
Vômito	77,8	41,5	47,5
Leucopenia	46,3	27,8	40,7
Perda de Peso	40,0	16,7	32,7
Neutropenia	34,2	16,7	28,8
Creatinina	32,5	16,7	27,6
Plaquetopenia	21,9	16,7	20,3
Diarreia	17,1	5,6	13,6
Alopecia	9,8	0,0	6,8

Das reações adversas estudadas, as mais frequentes após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina (80 a 100 mg/m²) são a anemia, linfopenia, náusea, alteração do *clearance* de creatinina e fadiga (>50%), e as menos frequentes são alopecia, diarreia e plaquetopenia (>25%). Ainda, o grau 1 e 2 são as principais gravidades para maior parte das reações (Figura 6).

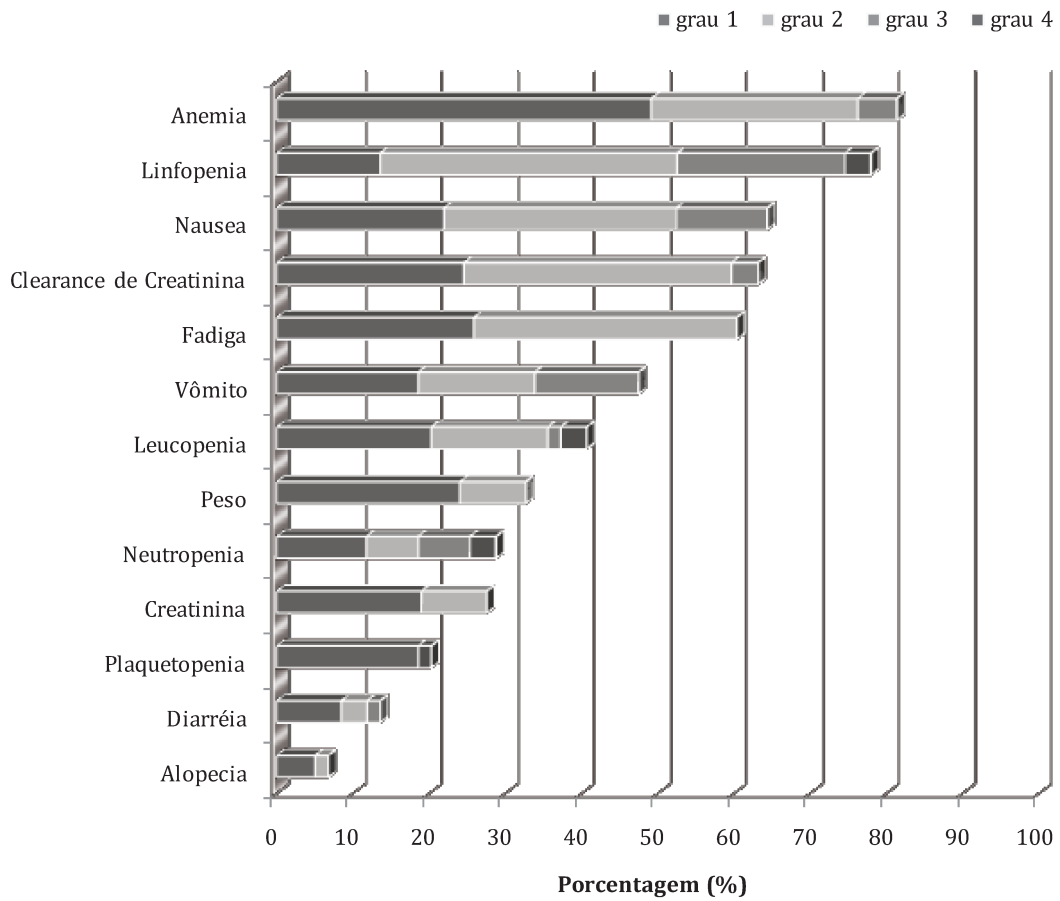


Figura 6. Frequência das reações adversas estudadas e graus de toxicidade.

4.4. Qualidade de Vida

A seguir estão descritas as pontuações obtidas na avaliação da qualidade de vida dos pacientes no dia do caso novo (tabela 30), retorno 1 (tabela 31) e retorno 2 (após ciclo 1) (tabela 32).

Tabela 30. Qualidade de vida e seus domínios no dia do caso novo.

Domínios	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Dor	62,9 ± 30,0	51,8 ± 37,3	0,197	59,6 ± 32,4
Aparência	85,3 ± 22,3	69,6 ± 20,0	0,008	80,7 ± 22,6
Atividade	80,9 ± 24,7	53,6 ± 29,2	0,003	72,9 ± 28,6
Recreação	81,6 ± 26,3	53,6 ± 33,8	0,008	73,4 ± 31,1
Deglutição	78,4 ± 29,5	47,5 ± 38,6	0,009	69,4 ± 35,0
Mastigação	76,5 ± 35,3	35,7 ± 45,7	0,004	64,6 ± 42,5
Fala	73,0 ± 28,9	59,4 ± 29,9	0,104	69,0 ± 29,6
Ombro	92,9 ± 18,2	95,2 ± 17,9	0,495	93,6 ± 17,9
Paladar	88,2 ± 27,1	73,8 ± 39,7	0,160	84,0 ± 31,7
Saliva	94,7 ± 15,8	100,0 ± 0,0	0,259	96,2 ± 13,5
Humor	70,6 ± 32,3	71,4 ± 27,5	0,849	70,8 ± 30,6
Ansiedade	55,9 ± 41,7	61,7 ± 33,0	0,862	57,5 ± 39,2
Qualidade de Vida Global	77,9 ± 14,4	63,4 ± 16,3	0,005	73,7 ± 16,2

Legenda: * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste de Mann-Whitney).

Tabela 31. Qualidade de vida e seus domínios no retorno 1.

Domínios	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Dor	58,3 ± 35,2 [†]	42,9 ± 22,8 [†]	0,263	53,7 ± 32,5
Aparência	82,3 ± 24,2	78,6 ± 23,7	0,566	81,2 ± 23,2
Atividade	77,2 ± 24,9	53,6 ± 33,8	0,022	70,3 ± 29,5
Recreação	77,9 ± 28,7	41,1 ± 38,7	0,002	67,2 ± 35,8
Deglutição	74,6 ± 30,8	42,9 ± 40,2 [†]	0,011	65,3 ± 36,4
Mastigação	51,5 ± 39,9 [†]	28,6 ± 37,8	0,070	44,8 ± 40,3 [†]
Fala	65,8 ± 28,2 [†]	45,1 ± 31,3 [†]	0,026	59,7 ± 31,6
Ombro	89,2 ± 22,9	88,1 ± 21,1	0,654	88,9 ± 22,1
Paladar	89,2 ± 25,6	42,9 ± 47,9 [†]	0,000	75,7 ± 39,4
Saliva	93,4 ± 16,6	85,7 ± 26,3	0,421	91,7 ± 18,9
Humor	70,6 ± 34,0	51,2 ± 40,7	0,087	64,9 ± 36,7
Ansiedade	63,0 ± 39,2	61,9 ± 45,0	0,924	62,7 ± 40,5
Qualidade de Vida Global	73,8 ± 17,0	53,2 ± 23,2 [†]	0,003	67,8 ± 21,0

Legenda: *Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste de Mann-Whitney). † Significativo em relação ao caso novo (p<0,05) (ANOVA for repeated measures).

Tabela 32. Qualidade de vida e seus domínios no retorno 2 (pós ciclo 1).

Domínios	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
Dor	71,2 ± 29,7 [†]	51,4 ± 32,6 [†]	0,024	65,1 ± 31,7 [†]
Aparência	80,6 ± 23,0	84,7 ± 17,4	0,646	81,9 ± 21,3
Atividade	63,1 ± 36,2 [‡]	44,4 ± 31,6 [‡]	0,053	57,3 ± 35,7 [‡]
Recreação	61,2 ± 31,5 ^{†‡}	31,9 ± 25,4	0,001	52,2 ± 32,5 ^{†‡}
Deglutição	68,3 ± 33,8	27,7 ± 30,8 [‡]	0,000	55,7 ± 37,7 [‡]
Mastigação	48,7 ± 41,6 [‡]	27,7 ± 35,2	0,073	42,2 ± 40,6 [‡]
Fala	67,6 ± 27,8 [‡]	48,2 ± 26,3 [‡]	0,009	61,6 ± 28,6
Ombro	93,3 ± 18,8	92,6 ± 18,3	0,715	93,1 ± 18,5
Paladar	35,8 ± 41,6 ^{†‡}	24,0 ± 33,9 [‡]	0,377	32,1 ± 39,5 ^{†‡}
Saliva	68,0 ± 28,8 ^{†‡}	77,9 ± 21,7 ^{†‡}	0,343	71,3 ± 26,7 ^{†‡}
Humor	69,4 ± 35,6 [‡]	48,6 ± 26,4 [‡]	0,015	62,9 ± 34,2
Ansiedade	74,2 ± 34,2	81,5 ± 30,8	0,410	76,5 ± 33,1 [‡]
Qualidade de Vida Global	66,5 ± 18,4 ^{†‡}	52,5 ± 14,1 [‡]	0,004	62,1 ± 18,3 [‡]

Legenda: *Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste de Mann-Whitney). † Significativo em relação ao retorno 1 (p<0,05) (ANOVA for repeated measures). ‡ Significativo em relação ao caso novo (p<0,05) (ANOVA for repeated measures).

Ao analisar o comportamento dos domínios com o decorrer do tempo para o grupo total, observa-se:

- Domínios cuja pontuação praticamente não se altera (Aparência, Fala, Humor e Ombro);
- Domínios cuja pontuação é reduzida ao longo do estudo, mas não alterada significativamente após início do tratamento (Atividade, Deglutição e Mastigação);

- Domínios cuja pontuação é reduzida ao longo do estudo e alterada significativamente após início do tratamento (Paladar, Recreação e Saliva).
- Domínios cuja pontuação é aumentada ao longo do estudo, mas não alterada significativamente após início do tratamento (Ansiedade);
- Domínios cuja pontuação é aumentada significativamente após início do tratamento (Dor);

Em relação à qualidade de vida global dos pacientes do grupo 80 e total, foi observada uma redução significativa entre a consulta após a quimioterapia e o dia do caso novo, mas não em relação ao retorno 1, o que mostra que a qualidade de vida só reduz com o decorrer do estudo, mas não é influenciada estatisticamente pelo tratamento. Porém, para os pacientes do grupo 100, a qualidade de vida foi reduzida com significância estatística após início da quimioterapia e radioterapia, mostrando que pacientes que recebem $100\text{mg}/\text{m}^2$ de cisplatina são mais afetados do que os que recebem $80\text{mg}/\text{m}^2$, em função das alterações no paladar e na recreação.

4.5. Excreção de Cisplatina na Urina

Analisou-se também o perfil de excreção de cisplatina na urina em três períodos diferentes (0-12 horas, 12-24 horas e 24-48 horas) e a somatória dos três períodos (0-48 horas) no grupo 100, 80 e total (tabela 33).

Tabela 33. Excreção de cisplatina na urina em ng de cisplatina/ mg de creatinina (grupos 100, 80 e total).

Períodos	Grupo 100	Grupo 80	Valor de P*	Total
0 - 12 horas	6,7 ± 5,3	7,7 ± 8,5	0,970	7,0 ± 6,4
12 - 24 horas	0,7 ± 0,6	0,8 ± 0,6	0,917	0,7 ± 0,6
24 - 48 horas	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,6	0,153	0,5 ± 0,4
0 - 48 horas	7,9 ± 5,5	8,9 ± 8,7	0,897	8,2 ± 6,6

Legenda: * Comparação entre grupo 100 e 80 (Teste de Mann-Whitney). Grupo 100: n=36; Grupo 80: n=17; Total: n=53.

Os principais achados foram: pacientes excretam a cisplatina em maior quantidade nas primeiras 12 horas após a quimioterapia; nas primeiras 48 horas eles eliminam em média 8,2 ng de cisplatina por mg de creatinina, embora a variabilidade seja grande (vide desvio padrão encontrado em todas as análises); a dose de cisplatina administrada (100mg/m² ou 80mg/m²) não determina uma maior ou menor excreção (p>0,05 na comparação grupo 100 e 80).

4.6. Correlações

4.6.0. Correlações entre as reações adversas e doses de cisplatina em mg

Quando correlacionadas, doses de cisplatina em miligramas administradas e reações adversas (valores de redução/ aumento de variáveis numéricas e graus de toxicidade), não foi observadas correlações importantes (apêndice 6). A dose de cisplatina em miligramas não influencia o surgimento e gravidade das reações adversas.

4.6.1. Correlações entre reações adversas

Os resultados das correlações entre reações adversas nos grupos 100, 80 e total (graus de toxicidade e variância das variáveis numéricas) são mostrados nos apêndices 7 e 8. Observa-se que correlacionando os graus de toxicidade:

- Quanto maior o grau de neutropenia, maior é o grau de leucopenia no grupo 100 e total;
- Quanto maior o grau de leucopenia e plaquetopenia, maior é o grau do aumento de creatinina no grupo 80;
- Quanto maior o grau de plaquetopenia e aumento de creatinina, maior é o grau de perda de peso no grupo 80;
- Quanto maior o grau de aumento da creatinina, maior é o grau de redução do *clearance* de creatinina nos grupos 100, 80 e total;
- Quanto maior o grau de náusea, maior é o grau de vômito nos grupos 100, 80 e total.

Quando as variâncias entre as variáveis numéricas foram correlacionadas, observou-se que:

- Quanto maior a redução de leucócitos, maior é a redução de neutrófilos e plaquetas nos grupos 100, 80 e total;
- Quanto maior o aumento de creatinina, maior é a redução do *clearance* de creatinina nos grupos 100, 80 e total;
- Quanto maior o aumento da creatinina, redução *clearance* de creatinina e redução de leucócitos, maior é a perda de peso no grupo 80.

4.6.2. Correlações entre a excreção na urina e doses de cisplatina em miligramas

Quando correlacionadas, doses de cisplatina em miligramas administradas com a excreção do antineoplásico na urina (0-12 horas, 12-24 horas, 24-48 horas e 0-

48horas), não foi encontrada correlação (apêndice 9), isto é, doses de cisplatina (mg) não influenciam na quantidade do fármaco excretada.

4.6.3. Correlações entre reações adversas e excreção de cisplatina na urina

Quando as reações adversas (graus de toxicidade e variância de parâmetros numéricos) foram correlacionadas com a excreção de cisplatina na urina (0-12 horas, 12-24 horas, 24-48 horas e 0-48 horas), não foi encontrada correlação (apêndice 10), isto é, a eliminação do fármaco não está relacionada com surgimento e gravidade de reações adversas.

4.6.4. Correlações entre a redução na qualidade de vida global e doses de cisplatina em miligramas

Quando a redução da qualidade de vida (diferença entre o retorno 1 e 2) foi correlacionada com as doses de cisplatina (mg) administradas não foi observada correlação importante ($R=0,332$; $p=0,011$).

4.6.5. Correlações entre a redução da qualidade de vida global e excreção de cisplatina na urina

Quando a redução da qualidade de vida (diferença entre o retorno 1 e 2) foi correlacionada com a excreção de cisplatina na urina (0-12 horas, 12-24 horas, 24-48 horas e 0-48 horas), não foi encontrada correlação (apêndice 11).

4.6.6. Correlações entre náusea/vômito e adesão ao protocolo antiemético

Quando correlacionadas, êmese e adesão ao protocolo antiemético, não houve correlação, portanto, não foi o descumprimento a farmacoterapia que determinou maiores graus de náusea e vômito (náusea: $R=0,013$ / $p=0,922$; vômito: $R= - 0,132$ / $p=0,326$).

4.7. Comparações

4.7.0. Dias 1 a 5 e doses de cisplatina (mg)

Avaliaram-se as doses de cisplatina administradas (mg) em função da presença e ausência de reações gastrointestinais/fadiga por dias de acometimento (apêndice 12). As doses foram diferentes estatisticamente apenas para os pacientes que apresentaram náusea e fadiga no D5 ($p=0,014$ e $0,018$, respectivamente), isto é, quanto maior a dose de cisplatina administrada (mg), maior a probabilidade de apresentar náusea e fadiga no dia 5.

4.7.1. Dias 1 a 5 e excreção de cisplatina na urina

Avaliaram-se as concentrações de cisplatina na urina (0-12 horas, 12-24 horas, 24-48 horas, 0-48 horas) em função da presença e ausência de reações gastrointestinais/fadiga por dias de acometimento (apêndice 13, 14, 15 e 16). Observou-se que pacientes que apresentaram diarreia do D1 excretaram menor quantidade de cisplatina nos períodos de 12 a 24 horas e 24 a 48 horas após administração do antineoplásico quando comparados com os pacientes que não tiveram a reação ($p=0,040$ e $p=0,022$).

5. DISCUSSÃO

Por meio deste estudo, evidencia-se que o perfil de pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no Hospital de Clínicas/UNICAMP são, na maioria, homens, idade média de 55,6 anos, brancos, casados, cuja renda familiar é baixa, com pouca escolarização, afastados do trabalho devido ao câncer, tabagistas e etilistas acentuados, com tumores localizados na faringe, moderadamente diferenciados, com extensão do tumor graduada em 4 (T4), metástase em linfonodos regionais graduada em 1 e 2 (N1 e N2), sem metástase a distância (M0) e estadios IV.

Os resultados obtidos com relação ao sexo e idade estão de acordo com a literatura. Estudos envolvendo pacientes com câncer de cabeça e pescoço mostram o predomínio de indivíduos do sexo masculino e com idade média sempre acima de 50 anos (8,85,275-277,259,261). Os estudos também mostram predomínio de pacientes brancos (8,276-278), conforme demonstrado neste trabalho.

Os estudos encontraram o mesmo perfil relacionado a renda familiar, estado civil, escolaridade e condição/situação de trabalho. O estudo de Araújo et al. (261), também desenvolvido em hospital público brasileiro, demonstrou que a maior parte dos indivíduos avaliados recebiam até um salário mínimo, possuíam companheiros(as) e cursaram até o primeiro grau. Ainda, no trabalho de Machado et al. (259), 64% dos pacientes se declararam casados e grande parte interrompeu suas atividades de trabalho devido ao tumor.

O fumo e o álcool são fatores de risco bem estabelecidos para o câncer de cabeça e pescoço, principalmente quando há maior intensidade e duração do hábito (279-283), o que fica ainda mais evidente pelo perfil encontrado neste estudo.

De acordo com os estudos de Amar et al. (230) e Wong et al. (277), os tumores mais prevalentes são aqueles localizados na faringe e estadiados como IV. Ainda, Castro Jr et al. (85) encontraram prevalência de cânceres de faringe e extensão do

tumor 4 (T4), achados que corroboram com este trabalho. Entretanto, outros autores verificaram uma maior frequência de tumores de cavidade oral (260,276). É importante salientar que T4 e estadio IV representam os casos avançados de câncer, o que reflete que a população estudada chega ao sistema de saúde público para tratamento nos estágios graves da doença, o que pode ser extrapolado para os sujeitos descontinuados por óbito.

Em relação à metástase em linfonodos regionais, Castro Jr et al. (85) encontraram predomínio de N3 (40%), embora este foi o menos frequente no presente trabalho. Já Machado et al. (259) observaram 64% dos pacientes estadiados como N2; embora no presente estudo N2 também foi o estágio mais frequente, a porcentagem foi bem menor (32,2%). É infrequente encontrar a graduação histopatológica na caracterização de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em estudos clínicos e epidemiológicos, mas este parâmetro, juntamente com o estadiamento TNM, reflete o prognóstico e sobrevida do grupo de estudo, sendo de fundamental importância (275,284,285).

Sobre o Índice de Karnofsky, verificou-se que a maior parte dos pacientes apresentaram KPS de 80% e 90%; o grupo 80 apresentou sempre menor KPS que o grupo 100, o que explica a distribuição dos grupos. Esta classificação é importante para caracterizar a capacidade do paciente em manter suas atividades diárias antes e após tratamento. Outra opção mais simples para descrever o grupo em relação a performance é a escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (graduada de 0 a 5 - melhor para o pior) (286). Esta escala é muito utilizada por médicos e pesquisadores para avaliar a progressão da doença, como esta afeta as atividades diárias do paciente, para determinar tratamentos apropriados e estimar prognósticos (85,287). No estudo prospectivo de Myers et al. (287), observou-se um bom resultado funcional em pacientes com câncer orofaríngeo após radiação ou quimiorradiação, evidenciado pela melhora do KPS e ECOG. Castro Jr et al. (85) encontrou prevalência

de pacientes classificados como 1 na ECOG (restritos em atividade física extenuante, porém capazes de realizar um trabalho de natureza leve ou sedentária), que tem boa correspondência com o KPS de 80-90%.

De acordo com Raykher et al. (288), pacientes com câncer de cabeça e pescoço possuem alto risco de desnutrição no momento do diagnóstico e depois do início do tratamento. O tumor e sua localização pode comprometer significativamente o estado nutricional pois prejudica a mastigação e deglutição dos alimentos. Ainda, a quimiorradiação provoca efeitos que prejudicam a capacidade de se alimentar, entre eles a náusea, alteração do paladar, xerostomia, alteração na viscosidade da saliva, mucosite e anorexia (289-292). Assim, o suporte nutricional é um componente essencial no tratamento do câncer, e uma opção de manejo é a utilização de sondas enterais ou gastrostomia (288). Por isso, neste trabalho, 10,2% dos pacientes já usavam sonda no dia do caso novo, e após início do tratamento a necessidade aumentou para 25,4%. A maior parte dos pacientes fazendo uso de sonda pertencia ao grupo 80 em todos os momentos de avaliação.

Nota-se que 11,9% dos pacientes apresentavam traqueostomia já no dia do caso novo e outros tiveram que realizá-la após este dia. A traqueostomia é uma importante alternativa nos casos de obstrução da via aérea superior devido ao tumor, principalmente o de laringe (293). Embora necessária para o auxílio respiratório, ela contribui para a piora da qualidade de vida do paciente com câncer de cabeça e pescoço (294). Ainda, a persistência da necessidade de traqueostomia e sonda após seis meses do fim do tratamento do câncer laríngeo reflete um pior prognóstico (295), porém neste estudo observamos a presença de sonda e traqueostomia em curto prazo (até primeiro ciclo de quimioterapia).

A média da concentração de hemoglobina no sangue dos pacientes antes do tratamento estava abaixo do valor de referência para homens, por isso houve necessidade de considerar como toxicidade a redução da hemoglobina $\geq 1\text{g/dL}$ em

relação ao basal. Sabe-se que existe relação entre anormalidades hematológicas e as doenças malignas, entre elas a anemia, que pode estar presente em 3,3% a 29,2% de pacientes com tumores sólidos antes do tratamento (296).

Após o primeiro ciclo de quimioterapia houve redução significativa na média de hemoglobina. Dentre as reações comuns investigadas neste trabalho e no estudo de Castro Jr et al. (85), que observou pacientes tratados com cisplatina (3 ciclos) e radioterapia, a anemia foi a reação adversa mais frequente, principalmente em grau 1 e 2, caracterizando-se como a principal toxicidade hematológica da cisplatina. Observou-se que a anemia é normocítica e normocrômica, já que as médias dos valores de VCM, HCM e CHCM permaneceram praticamente iguais após quimioterapia, indicando que a origem é, provavelmente, a aplasia medular, e também relacionada aos mecanismos - deficiência de eritropoietina secundária a nefrotoxicidade e hemólise (87-91,297,298). Para uma investigação mais apurada dos mecanismos da anemia induzida por cisplatina, pode-se mensurar a eritropoietina no sangue (alterado na deficiência de eritropoietina secundária a nefrotoxicidade) e também determinação da ferrocínica (alterada na hemólise).

Em relação aos leucócitos, neutrófilos e plaquetas, antes do tratamento alguns pacientes apresentavam concentrações acima dos valores de referência, embora a média observada esteja dentro do intervalo considerado normal. Leucocitose e trombocitose estão presentes em 4,0% a 25,6% e 2,1% a 9,7%, respectivamente, em pacientes chineses com tumores sólidos antes do tratamento, e estas porcentagens são maiores nos países ocidentais (296). Sabe-se ainda que a presença de neoplasia é uma das causas de neutrofilia crônica (299), entre elas a de cabeça e pescoço (300).

Após primeiro ciclo de quimioterapia houve redução significativa destes parâmetros, bem como de linfócitos. Essas alterações são esperadas devido aos efeitos que a cisplatina provoca na medula óssea; a mielotoxicidade é uma reação bem descrita para a cisplatina (90). No estudo de Castro Jr et al. (85), 63% dos

pacientes apresentaram linfopenia, 32% neutropenia, 29% leucopenia e 13% plaquetopenia, resultados similares a este trabalho, porém, observou-se maior frequência de leucopenia, linfopenia e plaquetopenia, e menor frequência de neutropenia, comparado ao estudo citado.

Assim, a linfopenia é o segundo efeito hematológico mais frequente em pacientes em tratamento com cisplatina. No estudo de Coronel et al. (301), dentre os 20 pacientes com câncer cervical que receberam cisplatina 40mg/m² semanalmente por 6 ciclos de quimioterapia, a reação mais frequentemente observada foi a linfopenia grau 2 e 3. Este padrão de gravidade também foi encontrado no presente trabalho.

Observou-se também que as gravidades e os valores numéricos de hemoglobina não se correlacionaram com os leucócitos e plaquetas, e o mesmo ocorreu entre neutrófilos e linfócitos. Como citado anteriormente o principal mecanismo da redução destes é por aplasia de medula, porém estes resultados sugerem que a resposta à aplasia pode ser em graus diferentes dependendo da linhagem celular.

No presente estudo observamos um aumento significativo na creatinina sérica após tratamento, caracterizando a nefrotoxicidade aguda provocada pela cisplatina. Arunkumar et al. (130) também avaliaram o efeito que este antineoplásico provoca na creatinina sérica de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (40-50mg/m², semanalmente, por 5 ciclos). Ele observou um aumento em 46,6% da creatinina sérica após o tratamento (creatinina sérica pré tratamento: 0,73 ± 0,08; creatinina sérica pós tratamento: 1,07 ± 0,19; p<0,05). Neste estudo encontramos um aumento de 25% na média da creatinina sérica no grupo total (lembrando que foi considerado 80 a 100 mg/m² única aplicação *versus* 200 a 250mg/m² divididas em 5 aplicações no estudo de Arunkumar et al. (130)).

Observou-se que o aumento de creatinina foi classificado sempre como grau 1 e 2; um aumento mais grave de creatinina (grau 3 e 4) não é encontrado usualmente,

graças a vigorosa hidratação e administração de manitol durante a sessão de quimioterapia (302,303). Castro Jr et al. (85), analisando sujeitos durante os 3 ciclos de cisplatina 100mg/m², também evidenciaram apenas pacientes com grau 1 e 2 de aumento de creatinina. Ainda, estes autores encontraram creatinina elevada em 27% dos indivíduos, similar a este estudo. Esta incidência está de acordo com a literatura, onde 25% a 35% (304), 20% a 41% (86), 20% (113) e um terço (116) dos pacientes e modelos animais expostos a cisplatina evoluem com disfunção renal.

A redução do *clearance* de creatinina foi encontrada em uma maior frequência que a alteração de creatinina (63,2% *versus* 27,3%), além de a principal gravidade ser grau 2 (*versus* grau 1 para aumento de creatinina). Isso se explica pela fórmula de Cockcroft-Gault (275), que leva em consideração não só a creatinina sérica, mas também o peso do paciente (mesmo se a creatinina sérica permanecer igual ao pré tratamento, mas o peso for reduzido, o *clearance* de creatinina sofrerá redução). Outra explicação consiste na classificação utilizada - Critérios Comuns de Toxicidade (CTCAE - versão 4) (266) - nela a gravidade da redução do *clearance* de creatinina é determinada pelo valor final (bem como é a anemia; e diferente do aumento da creatinina), independente do valor basal do paciente (reduções maiores ou menores que cheguem ao mesmo valor pós tratamento são classificadas com o mesmo grau). Por isso também foi considerado como toxicidade variações no *clearance* de creatinina ≥10% em relação ao basal.

Sobre a relação da toxicidade renal com quantidade de cisplatina administrada, não está muito esclarecido do efeito da dose. Sabe-se que o dano renal é dose-relacionado e cumulativo (123-125,305), porém, evidencia-se que não há diferença entre as gravidades de aumento de creatinina sérica e redução do *clearance* de creatinina entre grupos recebendo 80 mg/m² ou 100mg/m², bem como quando feita correlação com doses em mg. Ao mesmo tempo, analisando os valores numéricos de aumento de creatinina, o grupo 100 apresentou aumento significativo, enquanto o

grupo 80 apresentou médias iguais antes e depois do tratamento. Quando observada a redução do *clearance* de creatinina, ambos os grupos apresentaram variações significativas, porém esta foi de maior relevância para o grupo 100.

A cisplatina é o antineoplásico composto de platina mais emético, bem como comparado às outras quimioterapias (135). Neste estudo, foi observada uma alta prevalência de êmese, já que 64,4% dos pacientes tiveram náusea, terceira principal reação, e 47,5% apresentaram episódios de vômito, que consistiu na sexta reação mais frequente. Outros estudos também encontraram náusea e vômito entre as principais reações em pacientes tratados com cisplatina independente de doses e esquemas antineoplásicos: 60,0% e 67,0% (85), 54,9% e 41,2% (306) e 43% (náusea/vômito) (307). Ainda, a maioria dos sujeitos apresentaram êmese grau 1 e 2, como também observado por Castro Jr et al. (2007). A gravidade de náusea e vômito estão correlacionadas, embora é sabido que o vômito pode ocorrer sem a náusea, pois apenas algumas regiões do centro do vômito estão associadas a sensação de náusea (107).

Náusea e vômito são mais frequentes na fase tardia da êmese, principalmente no dia 3. Kris et al. (105) analisando sujeitos em tratamento com cisplatina também encontraram maior parte deles com êmese tardia (principalmente dias 2 e 3) quando comparada a aguda. Pode-se entender que a êmese realmente é menos frequente nas primeiras 24 horas, que também condiz com os achados de Cohen et al. (101), que avaliaram 151 pacientes oncológicos; ou, então, neste estudo se deu desta forma pois para prevenção de náusea e vômito na fase aguda os pacientes receberam ondansetrona intravenosa pré infusão da cisplatina, mas não a utilizaram na fase tardia. Embora estudos demonstrem que os antagonistas do receptor 5HT₃ não são muito efetivos na fase tardia da êmese (308-310), uma recente metanálise demonstrou a ondansetrona é tão eficaz na fase tardia como é na fase aguda (274). Acredita-se

que a introdução deste antiemético nos três consecutivos dias após a quimioterapia (dia 2 ao dia 4) possa reduzir as frequências de êmese observada nestes tempos.

A alta adesão foi prevalente entre os pacientes, que pode ser explicada pela presença do farmacêutico clínico orientando a importância do uso correto dos medicamentos, receio de surgimento dos sintomas após a quimioterapia, e/ou método utilizado. Sabe-se que a êmese relacionada a cisplatina é classificada como uma reação "definitivamente evitável" (306) e que a adesão está intimamente relacionada com o sucesso dos tratamentos medicamentosos (311). Entretanto, para o manejo de náusea e vômito isso não foi um fator determinante neste estudo, visto a ausência de correlação entre adesão aos antieméticos e gravidade de náusea e vômito. Ainda, deve ser considerado que a avaliação da adesão utilizando o Teste de Morisky Green não foi adequada. Este instrumento é um dos métodos indiretos existentes para avaliação do cumprimento a farmacoterapia e amplamente utilizado nos estudos de atenção farmacêutica e farmácia clínica, porém tem se mostrado ineficaz para realizar prognósticos da adesão de algumas doenças (312-314). Os questionários de adesão, em geral, são criticados pelo aspecto de gerarem algumas vezes constrangimento do paciente e a necessidade de responder o que seria correto, superestimando a questão da adesão e fazendo dos testes superficiais (315,316).

Diarreia, uma das reações a cisplatina menos frequentes, foi observada em 13,6% dos pacientes; geralmente ocorre de forma leve (grau 1). A frequência de diarreia aguda é similar a tardia. Por não ser uma das principais reações do antineoplásico em questão, ela é pouco abordada nos estudos, Castro Jr et al. (85), por exemplo, não incluiu a diarreia em suas observações.

A fadiga foi a quinta reação mais frequente e pouco severa (somente grau 1 e 2), sendo grau 2 o mais prevalente. Ainda, pacientes são acometidos principalmente na fase tardia, entre os dias 3 e 4 após quimioterapia. Os achados de Castro Jr et al. (85) também mostram a reduzida severidade da fadiga (ausência de pacientes com

grau 3 e 4), no entanto, encontraram menor frequência desta reação (13,0% *versus* 60,4% no presente estudo). Encontrou-se uma evidência de que pacientes com fadiga no dia 5, bem como ocorreu para a náusea, receberam doses maiores de cisplatina em miligramas quando comparado aos pacientes com ausência de fadiga neste dia. A fadiga não foi avaliada por dia de acometimento em estudos anteriores.

Recentemente, foi validado o primeiro instrumento (*Modified Brief Fatigue Inventory* (MBFI)) destinado a medir a intensidade e frequência da fadiga. Além de ser específico para pacientes com câncer de cabeça e pescoço, ele pode ser utilizado para avaliações iniciais e pós tratamento (317). Acredita-se que esta medida seja mais fidedigna para avaliação dos pacientes do estudo. Seria necessário mensurar também a fadiga nos momentos pré tratamento (inclusive minutos antes à sessão de quimioterapia) pois é certo que a presença de neoplasia é um fator causal de fadiga crônica (318), o que torna incerto se o efeito observado consistiu em um prolongamento do basal, se houve aumento da intensidade em relação ao basal ou esteve unicamente relacionado à cisplatina e radioterapia. Sugere-se a utilização deste instrumento em estudos posteriores para elaboração de resultados mais consistentes.

A alopecia, reação menos frequente (6,8%), ocorreu apenas em pacientes que receberam 100mg/m², entre eles um apresentou perda de cabelos grau 2 e total, um fato inesperado para o tratamento em questão - não há relatos de pacientes tratando com cisplatina e radioterapia que apresentaram alopecia total. A investigação da perda de cabelos neste estudo se fez importante para determinar sua frequência no protocolo estudado devido à contradição das informações conforme exposto anteriormente.

Para avaliação de alopecia em estudos com antineoplásicos que causam perda de cabelos em maior grau e maior frequência, ou mesmo para ter um resultado mais robusto sobre as alterações geradas pela cisplatina, os Critérios Comuns de

Toxicidade (CTCAE - versão 4) (266) não parece ser um bom instrumento, já que é uma medida pouco precisa pois depende do julgamento do avaliador, além de ter apenas 2 graus muito amplos (perda até 50% - grau 1 / perda > 50% - grau 2). Sua vantagem é que é uma medida fácil, rápida e barata. Existem métodos mais sensíveis para mensurar a alopecia, sendo que o melhor deles o *TrichoScan* (319), que combina a microscopia de epiluminescência com análise de imagem digital para a medição automática do cabelo humano, sendo capaz de analisar todos os parâmetros biológicos de crescimento do cabelo, tendo boa aplicação em estudos clínicos para avaliação de perda de cabelo (320).

Como anteriormente exposto, tanto o tumor, principalmente o de cabeça e pescoço pela localização, como a quimiorradiação são importantes fatores causais para a perda de peso. Este trabalho mostra que pacientes perdem peso mesmo antes de iniciar tratamento, mas essa é maior após o início dele. A perda de peso após primeiro ciclo de quimioterapia (>5% em relação ao peso estimado no dia da quimioterapia) ocorreu em 32,7% dos pacientes, na maioria dos casos em grau 1, que pode ser a soma dos efeitos da própria neoplasia com os da quimiorradiação, bem como citado por Fearon et al. (321), que o tratamento do câncer exarceba este processo.

A redução do peso é frequentemente observada nos casos avançados de câncer e está relacionada com a menor sobrevida, perda de função e diminuição da qualidade de vida (321-324). A caquexia também é um termo utilizado para a perda de peso progressiva com depleção das reservas energéticas do músculo esquelético e tecido adiposo. Representa complexas e profundas alterações metabólicas, principalmente relacionadas ao metabolismo dos lipídeos e carboidratos (324). A fadiga crônica em pacientes com câncer exposta anteriormente é também uma consequência da caquexia, bem como é a fraqueza, saciedade precoce e anorexia (325). Em resumo, muitos dos eventos primários da caquexia são provavelmente

mediados pelo sistema nervoso central e incluem anorexia relacionada com a inflamação e hipoanabolismo ou hipercatabolismo (321).

Foram observadas correlações entre algumas toxicidades que ocorreram apenas nos que receberam 80mg/m² de cisplatina. As reações hematológicas (leucopenia e plaquetopenia) parecem estar relacionadas com o aumento da creatinina sérica; ainda, a perda de peso também apresentou correlação com toxicidade renal e hematológica (leucopenia e plaquetopenia).

Este trabalho mostra que no geral as reações adversas à cisplatina não são influenciadas pela dose da cisplatina quando os grupos foram analisados estatisticamente. Também não foram encontradas correlações de forte magnitude entre reações e doses em miligramas. Entretanto, nota-se uma diferença clinicamente relevante entre os grupos 80 e 100 no que diz respeito a frequência das reações. Esta análise não foi realizada por outros estudos até o momento.

A escolha do Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington (UW-QoL) se deu por ser um instrumento doença-específico, um dos três mais utilizados no mundo, considerado sucinto, de fácil entendimento e rápida aplicação (236). Estudos internacionais mostraram que, em média, os pacientes gastam cerca de cinco minutos para completarem o questionário (268,326). No entanto neste estudo, o questionário não pode ser auto-aplicável devido à dificuldade dos pacientes para leitura e interpretação causada pela reduzida escolarização. Mesmo quando o entrevistador aplicou o questionário, o adaptando aos diferentes níveis de compreensão, os pacientes apresentaram impasses ao responder às questões. Nos estudos brasileiros, Amar et al. (230), Machado et al. (259) e Araújo et al. (261) fizeram as mesmas observações, o que evidencia a necessidade de instrumentos que sejam de fácil compreensão considerando a limitação intelectual de algumas populações. O fato do entrevistador ter de explicar as questões para os

pacientes torna a aplicação do questionário pouco uniforme e pode ser considerado um viés para o estudo.

Este trabalho demonstra que a quimioterapia com cisplatina e radioterapia prejudica significativamente o paladar, saliva e recreação e melhora a dor, mas não reduziu estatisticamente a qualidade de vida no grupo total. Pacientes que recebem 100mg/m² de cisplatina tem redução significativa da qualidade de vida em função do comprometimento do paladar e recreação, o que não acontece para pacientes que recebem 80mg/m², assim os primeiros necessitam de maior atenção quanto às alterações do paladar e formas de distração. Não há estudos na literatura que comparam a alteração da qualidade de vida em detrimento da dose administrada para que sejam comparados a este achado. Os estudos com este instrumento geralmente o utilizam para avaliações, como a influência de um tratamento na qualidade de vida ou comparação de tratamentos, que normalmente ocorrem para cirurgia e radioterapia (327-329).

Apesar dos pacientes estarem em acompanhamento farmacoterapêutico, e a profilaxia e tratamento da êmese ter sido protocolada, a incidência de reações foi elevada, sendo a maioria grau 1 e 2, e a qualidade de vida reduzida. Pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento com altas doses de cisplatina e radioterapia necessitam de melhores terapias de suporte para prevenção e atenuação das reações estudadas, bem como as alterações observadas na avaliação da qualidade de vida, como as da cavidade oral, especialmente em relação à saliva e paladar. A equipe de farmácia proveu toda orientação necessária aos pacientes e equipe médica, esteve comprometida na detecção e resolução de problemas farmacoterapêuticos relacionados à indicação, efetividade, segurança e cumprimento da farmacoterapia, entretanto, o arsenal terapêutico disponível pelo SUS é insuficiente, e os pacientes em questão não possuem recursos financeiros para adquirirem medicamentos e/ou terapias mais efetivas para a prevenção, atenuação e manejo dos

efeitos adversos da quimiorradiação, conforme exposto para o caso dos antieméticos ondansetrona e aprepitante. Ainda, muitas outras terapias sugeridas pela literatura ainda necessitam de mais estudos que comprovem sua eficácia e segurança antes de serem aplicadas na prática clínica.

O padrão de excreção de cisplatina na urina encontrado (maior excreção nas primeiras 12 horas após administração do fármaco) condiz com outros achados presentes na literatura. Litterest e colaboradores (330,331), em seus trabalhos publicados na década de 70, demonstraram que a cisplatina sofre essencialmente excreção renal e cerca de 50% do fármaco aparece na urina nas primeiras 24 horas. Mais tarde, Gullo et al. (332) mostraram que 26,6 a 50,0% da cisplatina administrada é excretada na urina em 48 horas, e Siddik et al. (333) observaram que 52% da cisplatina é eliminada na urina nos 3 dias subsequentes a sua administração, embora a maior parte é excretada no primeiro dia. Apenas o estudo de Gullo et al. (332) foi conduzido em humanos. Estudos de farmacocinética determinaram a concentração plasmática de cisplatina por mL de sangue em vários tempos durante e após a infusão, e observaram que a dose administrada praticamente se relaciona no tempo 0 após infusão com o total de dose administrada (334-336). Neste estudo, não foi realizada a determinação da cinética de cisplatina no sangue, porém, para compararmos com os estudos citados, considerando que 100% da dose no sangue seja o total administrada; que a média em mg de cisplatina administrada foi de $153,6 \pm 29,2$ mg; que a média de volume de sangue em indivíduos adultos é de 4,4 L (337) (portanto, 0,035 mg de cisplatina/mL de sangue); e as médias de valores apresentados em mg/mL de cisplatina excretada na urina temos que: nas primeiras 12 horas, de 12 a 24 horas, e de 24 a 48 horas, o total excretado corresponde a 42,0%, 9,4% e 9,0% da dose administrada, o que se relacionada com os estudos apresentados.

Não foi encontrada diferença entre a quantidade de cisplatina na urina de pacientes que receberam 80mg/m² e 100mg/m², o mesmo para correlação com doses em miligramas, portanto, uma maior dose administrada não determina maior excreção urinária. Esse resultado pode ter sido influenciado pela quantidade de cisplatina livre presente no plasma, considerando que 90% da cisplatina plasmática está ligada a proteínas (66) e que é comum pacientes com câncer apresentarem hipoalbuminemia (338), pode-se supor que a quantidade de cisplatina livre no plasma destes pacientes será dependente da concentração plasmática de proteínas, e que talvez essa relação de proteínas plasmáticas e excreção de cisplatina possa ser importante. Holding et al. (339) demonstra que a cisplatina ligada a albumina é importante tanto para toxicidade, como para a excreção desta. Talvez essa relação possa ser respondida em futuros estudos que tenham necessariamente a determinação da cinética do antineoplásico também no sangue (pode ser influenciado, por exemplo, por uma desidratação ou diminuição protéica) e relacionar esta com a quantidade de cisplatina excretada na urina normalizada pelo volume total de urina excretada durante o período. Este resultado não pode ser comparado com outros autores, pois não foi estudada esta relação anteriormente. A inexistência de correlação forte talvez possa estar relacionada com a quantidade de cisplatina livre que este paciente apresenta.

Outra evidência inesperada foi a ausência de relação da excreção e reações adversas. Esperava-se uma correlação inversa entre as duas variáveis (exceto para a toxicidade renal, que se esperava correlação direta - quanto maior a excreção maior a nefrotoxicidade). Este achado poderia contribuir no futuro para otimização de protocolos com cisplatina em função da excreção para atenuação de reações adversas ao tratamento, ou mesmo a mudança de tratamento após primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina. Na verdade, o ideal seria realizar a monitorização sérica da cisplatina na prática clínica, mas está é dificultada devido à necessidade de coleta de sangue várias vezes deste paciente que se encontra em estado debilitado. Sabe-se

que existe correlação entre a concentração plasmática da cisplatina e sua eficácia (340) e toxicidade (341,342) .

Embora haja ausência de correlação entre excreção e reação adversa, tal resultado contribui para esclarecimento da área e indica a necessidade de mais pesquisas sobre fatores preditores de toxicidade à cisplatina, principalmente relacionadas a outros parâmetros farmacocinéticos (ex. distribuição (relação com albumina sérica e proteínas totais)) e à farmacogenética. Reações adversas podem estar relacionadas com polimorfismos gênicos que não interferem necessariamente na detoxificação da cisplatina (343-346).

Entretanto não se pode deixar de considerar a possibilidade de coleta inadequada da urina por parte dos pacientes, levando em conta a reduzida escolaridade do grupo estudado. Ainda, seria importante realizar a análise da urina nos 3 ciclos de quimioterapia.

Embora muitas análises não tenham apresentado significância estatística, acredita-se que com um aumento do número de pacientes no estudo algumas comparações e correlações possam apresentar diferença significativa, já que a precisão estatística aumenta com o poder estatístico do estudo, que por sua vez, depende do tamanho da amostra (347).

6. CONCLUSÃO

Os resultados encontrados no estudo demonstram que pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento com altas doses de cisplatina e radioterapia apresentam alta frequência de reações adversas, a maioria nos grau 1 e 2. A excreção de cisplatina na urina ocorre essencialmente nas primeiras 12 horas após a administração da quimioterapia e não está relacionada com as reações adversas observadas. Verificou-se também que a dose de cisplatina administrada não determina a quantidade excretada do antineoplásico na urina e que está pouco relacionada à gravidade das reações adversas. A qualidade de vida dos pacientes foi reduzida após início do tratamento com significância estatística para o grupo 100, mas não para o grupo 80 e o total.

O trabalho ressalta a importância do farmacêutico no monitoramento de reações adversas durante o tratamento de pacientes com câncer e seu envolvimento com a farmacocinética na investigação de fatores preditores de toxicidades. Sugere-se que sejam realizadas mais investigações a nível de farmacogenética e farmacocinética para complementação dos achados.

7. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Acessível: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Mensagem aos Médicos. Câncer Fundamentos. Brasília: Secretaria de Assistência Médica-Divisão Nacional de Câncer, 1971. p.7-47.
3. Almeida VL, Leitão A, Reina LCB, Montanari CA, Donnici CL. 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.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5):646-74.
5. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro:Inca, 2011. 53p. 99-100p.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Vigilância Sanitária. Sistema de Informação sobre Mortalidade. Acessível: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2011/c10.def>.
7. Mendenhall WM, Rigs CE, Cassisi NJ. Treatment of head and neck cancers. In: De Vita VT, Hellman, S, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
8. Deditis RA, França CM, Mafra ACB, Guimarães FT, Guimarães AV. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004; 70(1):35-40.
9. Dobrossy L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Rev*. 2005; 24(1):9-17.
10. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57(1):43-66.
11. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63(1):11-30.
12. Bradley PJ, Raghavan U. Cancer presenting in the head and neck during pregnancy. *Curr Opin Otolaryngol & Head Neck Surg*. 2004; 12(2):76-81.
13. Iamarrom A, Pattanaporn K, Pongsirivet S, Wanachantararak SW, Prapayasatok S, Jittidecharaks S, et al. Analysis of 587 cases of oral squamous cell carcinoma in northern Thailand with a focus on young people. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 33(1):84-8.

14. Franceschi S, Talamini R, Baria S, Barón AE, Negri E, Bidoli E, et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx and esophagus in Northern Italy. *Cancer Res.* 1990; 50(20):6502-7.
15. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Cancer Risk associated with alcohol and tobacco use: focus on upper aero-digestive tract and liver. *Alcohol Res Health.* 2006; 29(3):193-8.
16. Choi S, Myers JN. Molecular pathogenesis of oral squamous cell carcinoma: implications for therapy. *J Dent Res.* 2008; 87(1):14-32. Review. Erratum *J Dent Res.* 2008; 87(2):191.
17. Aupérin A, Hill C. Épidémiologie des Carcinomes des Voies Aérodigestives Supérieures. *Cancer Radiothér.* 2005; 9(1):1-7.
18. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years` observations on male British doctors. *BJM.* 2004; 328(3):1519-33.
19. Boccia S, Cadoni G, Sayed-Tabatabaei FA, Volante M, Arzani D, De Lauretis A, et al. CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 exons 3 and 4, and NAT2 polymorphisms, smoking, consumption of alcohol and fruit and vegetables and risk of head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008; 134(1):93-100.
20. Garavello W, Lucenteforte E, Bosetti C, La Vecchia C. The role of foods and nutrients on oral and pharyngeal cancer risk. *Minerva Stomatol.* 2009; 58(1-2):25-34.
21. Edefonti V, Hashibe M, Ambrogi F, Parpinel M, Bravi F, Talamini R, et al. Nutrient-based dietary patterns and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Ann Oncol.* 2012; 23(7):1869-80.
22. Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, De Stefani E, Correa P, Ronco AL, Acosta G. Nutrient-based dietary patterns of head and neck cell cancer: a factor analysis in Uruguay. *Cancer Causes Control.* 2013; 24(6):1167-74.
23. Loria D, Barrios E, Zanetti R. Cancer and yerba mate consumption: a review of possible associations. *Rev Panam Salud Publica.* 2009; 25(6):530-9.
24. Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(5): 1126-34.
25. Boffetta P, Couto E, Wichmann J, Ferrari P, Trichopoulos D, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(8): 529–537.
26. Luce D, Stücker I, ICARE Study Group. Investigation of occupational and environmental causes of respiratory cancers (ICARE): a multicenter, population-based case-control study in France. *BMC Public Health.* 2011; 11:928.

27. Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norrel S, Rutkvist LE. Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx and oesophagus: a case-control in Sweden. *Occup Environ Med.* 1998; 55(6):393-400.
28. Cogliano VJ, Grosse Y, Baan RA, Straif K, Secretan MB, El Ghissassi F. Meeting Report: Summary of IARC Monographs on Formaldehyde, 2-Butoxyethanol, and 1-tert-Butoxy-2-Propanol. *Environ Health Perspect.* 2005; 113(9):1205-8.
29. Laforest L, Luce D, Goldberg P, Begin D, Gerin M, Demers PA, et al. Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France. *Occup Environ Med.* 2000; 57(11):767-73.
30. Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabianova E, Fletcher T, et al. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. *Am J Epidemiol.* 2006, 164(4):367-375.
31. Dietz A, Ramroth H, Urban T, Ahrens W, Becher H. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *Int J Cancer.* 2004; 108(6):907-11.
32. Elci OC, Akpınar-Elci M, Blair A, Dosemeci M. Occupational dust exposure and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scand J Work Environ Health.* 2002; 28(4):278-84.
33. Elci OC, Akpınar-Elci M. Occupational exposures and laryngeal cancer among non-smoking and non-drinking men. *Int J Occup Environ Health.* 2009;15(4):370-3.
34. Goldberg P, Leclerc A, Luce D, Morcet JF, Brugere J. Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupation: results of a case control-study. *Occup Environ Med.* 1997; 54(7):477-82.
35. Elci OC, Dosemeci M, Blair A. Occupation and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scand J Work Environ Health.* 2001; 27(4):233-39.
36. Huebner WW, Schoenberg JB, Kelsey JL, Wilcox HB, McLaughlin JK, Greenberg RS, et al. Oral and pharyngeal cancer and occupation: a case control study. *Epidemiology.* 1992; 3(4):300-9.
37. Wortley P, Vaughan TL, Davis S, Morgan MS, Thomas DB. A case-control study of occupational risk factors for laryngeal cancer. *Br J Ind Med.* 1992; 49(12):837-44.
38. Merletti F, Boffetta P, Ferro G, Pisani P, Terracini B. Occupation and cancer of the oral cavity or oropharynx in Turin, Italy. *Scand J Work Environ Health.* 1991; 17(4):248-54.
39. Boffetta P, Richiardi L, Berrino F, Esteve J, Pisani P, Crosignani P, et al. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: an international case control study in France, Italy, Spain, and Switzerland. *Canc Causes Contr.* 2003; 14(3):203-12.

40. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang DH, Haugen TH, et al. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(6):449–455.
41. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2005; 14(2):467–475.
42. Neufcoeur PE, Arafa M, Delvenne P, Saussez S. Involvement of human papilloma virus in upper aero-digestive tracts cancer. *Bull Cancer.* 2009; 96(10):941-50.
43. Gillespie MB, Rubinchik S, Hoel B, Sutkowski N. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer: what you need to know in 2009. *Curr Treat Options Oncol.* 2009; 10(5-6):296-307.
44. Curado MP, Boyle P. Epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma not related to tobacco or alcohol. *Curr Opin Oncol.* 2013; 25(3):229-34.
45. Raab-Traub, N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol.* 2002; 12(6):431-41.
46. Lothaire P, de Azambuja E, Dequanter D, Lalami Y, Sotiriou C, Andry G, et al. Molecular markers of head and neck squamous cell carcinoma: promising signs in need of prospective evaluation. *Head Neck.* 2006; 28(3):256-69.
47. Gorsky M, Littner MM, Sukman Y, Begleiter A. The prevalence of oral cancer in relation to the ethnic origin of Israeli Jews. The prevalence of oral cancer in relation to the ethnic origin of Israeli Jews. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 78(3):408-11.
48. Prime SS, Thakker NS, Pring M, Guest PG, Paterson IC. A review of inherited cancer syndromes and their relevance to oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2002; 38(2):216–7.
49. Romick-Rosendale LE, Lui VW, Grandis JR, Wells SI. The Fanconi anemia pathway: Repairing the link between DNA damage and squamous cell carcinoma. *Mutat Res.* 2013; 743-744:78-88.
50. Gleich LL, Salamone FN. Molecular genetics of head and neck cancer. *Cancer Control.* 2002; 9(5):369-78.
51. Hardisson D. Molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003; 260(9):502-8.
52. Bourhis J, Amand C, Pignon JP. Update of MACH-NC (Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22:5505.
53. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner Jr H, Kish JA, Ensley JF, et al. An Intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21(1):92-8.

54. Rosenthal DI, Ang KK. Altered radiation therapy fractionation, chemoradiation, and patient selection for the treatment of head and neck squamous carcinoma. *Semin Radiat Oncol.* 2004; 14(2):153-66.
55. Corvò R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol.* 2007; 85(1):156-70.
56. Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature.* 1965; 205(4972):698-9.
57. Rosenberg B, Van Camp L, Trosko JE, Mansour VH. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. *Nature.* 1969; 222(5191):385-6.
58. Reed E. Cisplatin and its Analogs. In: De Vita VT, Hellman, S, Rosenberg SA. DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p.339.
59. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang & Dale Farmacologia. Rio de Janeiro:Elsevier, 2007. p.724-25.
60. Connors TA, Jones M, Ross WCJ., Braddock PD, Khokhar AR, Tobe M. L. New platinum complexes with antitumour activity. *Chem Biol Interactions.* 1972; 5(6):415-24.
61. Braddock PD, Connors TA, Jones M, Khokhar AR, Melzack DH, Tobe ML. Structure and activity relationships of platinum complexes with anti-tumour activity. *Chem. Biol. Interactions.* 1975; 11(3):145-61.
62. Ahmad S. Platinum-DNA interactions and subsequent cellular processes controlling sensitivity to anticancer platinum complexes. *Chem Biodivers.* 2010; 7(3):543-66.
63. Chu E, McGowan M, Elfiky A, Kang SP, Harrold LJ, Tiedemann, et al. Chemotherapeutic and Biologic Drugs. In: Chu E, DeVita VT. Physician's Cancer Chemotherapy Drug Manual 2013. Massachusetts:Jones and Bartlett Publishers, 2013. p.94-8.
64. Daley-Yates PT, McBrien DCH. The inhibition of renal ATPase by cisplatin and some biotransformation products. *Chem Biol Interact.* 1982; 40(3):325-34.
65. Uozumi U, Litterest CL. The effect of cisplatin on renal ATPase activity in vivo and in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1985; 15(2):93-6.
66. De Conti RC, Toftness BR, Lange RC, Creasey WA. Clinical and pharmacological studies with cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res.*1973; 33(6):1310-15.
67. Smith HS, Taylor DM. Distribution and retention of the antitumor agent ^{195m}Pt-cis-dichlorodiammine platinum (II) in man. *J Nucl Med.* 1974;15(5):349-51.
68. Hill JM, Loeb E, MacLellan A, Hill NO, Khan A, King JJ. Clinical studies of Platinum Coordination compounds in the treatment of various malignant diseases. *Cancer Chemother Rep.* 1975; 59(3):647-59.

69. Stewart DJ, Benjamin RS, Luna M, Feun L, Caprioli R, Seifert W, et al. Human tissue distribution of platinum after cis-diamminedichloroplatinum. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1982; 10(1):51-4.
70. Thompson Micromedex (banco de dados). Acessível: www.micromedex.com.
71. Byun SS, Kim SW, Choi H, Lee C, Lee E. Augmentation of cisplatin sensitivity in cisplatin-resistant human bladder cancer cells by modulating glutathione concentrations and glutathione-related enzyme activities. *BJU Int.* 2005; 95(7):1086-90.
72. Nishimura T, Newkirk K, Sessions RB, Andrews PA, Trock BJ, Rasmussen AA, et al. Immunohistochemical staining for glutathione S-transferase predicts response to platinum-based chemotherapy in head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* 1996; 2(11):1859-65.
73. Satoh T, Nishida M, Tsunoda H, Kubo T. Expression of glutathione S-transferase pi (GST-pi) in human malignant ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 96(2):202-8.
74. Surowiak P, Materna V, Kaplenko I, Spaczyński M, Dietel M, Lage H, et al. Augmented expression of metallothionein and glutathione S-transferase pi as unfavourable prognostic factors in cisplatin-treated ovarian cancer patients. *Virchows Arch.* 2005; 447(3):626-33.
75. Toyoda H, Mizushima T, Satoh M, Iizuka N, Nomoto A, Chiba H, et al. HeLa cell transformants overproducing mouse metallothionein show *in vivo* resistance to cisplatin in nude mice. *Jpn J Cancer Res.* 2000; 91(1):91-8.
76. Nakayama K, Miyazaki K, Kanzaki A, Fukumoto M, Takebayashi Y. Expression and cisplatin sensitivity of copper-transporting P-type adenosine triphosphatase (ATP7B) in human solid carcinoma cell lines. *Oncol Rep.* 2001; 8(6):1285-7.
77. Samimi G, Katano K, Holzer AK, Safaei R, Howell SB. Modulation of the cellular pharmacology of cisplatin and its analogs by the copper exporters ATP7A and ATP7B. *Mol Pharmacol.* 2004; 66(1):25-32.
78. Blair BG, Larson CA, Safaei R, Howell SB. Copper transporter 2 regulates the cellular accumulation and cytotoxicity of Cisplatin and Carboplatin. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(13):4312-21.
79. Schrenk D, Baus PR, Ermel N, Klein C, Vorderstemann B, Kauffmann HM. Up-regulation of transporters of the MRP family by drugs and toxins. *Toxicol Lett.* 2000; 120(1-3):51-7.
80. Liedert B, Materna V, Schadendorf D, Thomale J, Lage H. Overexpression of cMOAT (MRP2/ABCC2) is associated with decreased formation of platinum-DNA adducts and decreased G2-arrest in melanoma cells resistant to cisplatin. *J Invest Dermatol.* 2003; 121(1):172-6.

81. Jacobs C, Kalman SM, Tretton M, Weiner MW. Renal handling of cis-diamminedichloroplatinum(II). *Cancer Treat Rep.* 1980; 64(12):1223-6.
82. Vermorcken JB, van der Vijgh WJ, Klein I, Gall HE, Pinedo HM. Pharmacokinetics of free platinum species following rapid, 3-hr and 24-hr infusions of cis-diamminedichloroplatinum (II) and its therapeutic implications. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1982; 18(11):1069-74.
83. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual©. Monografia da Cisplatina. Acessível: http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/DCC88F7EEDF84340A63A932144D9E282/45159/Cisplatinmonograph_30Sept08_RW1.pdf.
84. Up to Date. Wolters Kluwer Health® (banco de dados). Acessível: www.uptodate.com/home.
85. Castro G Jr, Snitcovsky IM, Gebrim EM, Leitão GM, Nadalin W, Ferraz AR, et al. High-dose cisplatin concurrent to conventionally delivered radiotherapy is associated with unacceptable toxicity in unresectable, non-metastatic stage IV head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007; 264(12):1475-82.
86. Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev.* 2007; 33(1):9-23.
87. Dlott JS, Danielson CF, Blue-Hnidý DE, McCarthy LJ. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a concise review. *Ther Apher Dial.* 2004; 8(2):102-11.
88. Gao L, Ma R, Zhou J, Cheng S. Changes of serum erythropoietin during Cisplatin- or 5-Fluorouracil-induced anemia in rats. *Toxicol Mech Methods.* 2006; 16(9):501-6.
89. Vandendries ER, Drews RE. Drug-associated disease: hematologic dysfunction. *Crit Care Clin.* 2006; 22(2):347-55.
90. Son JY, Shin JW, Wang JH, Park HJ, Kim HG, Raghavendran HR, et al. Chemotherapy-induced myelotoxicity and incidence of lung metastasis in an animal model. *Hum Exp Toxicol.* 2011; 30(7):649-55.
91. Gao LP, Li Z, Guo ZY, Zhao YM. The effects of vitamin C on DDP-induced anemia in rats. *Toxicol Mech Methods.* 2013.
92. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol.* 1998; 16(10):3412-25.
93. Hudis CA, Van Belle S, Chang J, Muenstedt K. rHuEPO and treatment outcomes: the clinical experience. *Oncologist.* 2004; 9(5):55-69.
94. Link H. Supportive therapy in medical therapy of head and neck tumors. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 22(2):347-55.

95. Thomaidis T, Weinmann A, Sprinzl M, Kanzler S, Raedle J, Ebert M, et al. Erythropoietin treatment in chemotherapy-induced anemia in previously untreated advanced esophagogastric cancer patients. *Int J Clin Oncol*. 2013.
96. Grunberg SM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: prevention, detection, and treatment--how are we doing? *J Support Oncol*. 2004; 2(1):1-10.
97. ASHP Therapeutic Guidelines on the Pharmacologic Management of Nausea and Vomiting in Adult and Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Radiation Therapy or Undergoing Surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 1999; 56(8):729-64.
98. Ballatori E, Roila F. Impact of nausea and vomiting on quality of life in cancer patients during chemotherapy. *Health Qual Life Outcomes*. 2003; 1:46.
99. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol*. 2006; 24(27):4472-8.
100. Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, Betti M, Sarti S, Soru G, et al. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. *Support Care Cancer*. 2007; 15(2):179-85.
101. Cohen L, de Moor CA, Eisenberg P, Ming EE, Hu H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Care Cancer*. 2007; 15(5):497-503.
102. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997; 15(1):103-9.
103. Koeller JM, Aapro MS, Gralla RJ, Grunberg SM, Hesketh PJ, Kris MG, et al. Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. *Support Care Cancer*. 2002; 10(7):519-22.
104. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol*. 2006; 17(1):20-8.
105. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB, O'Connell JP, Wertheim MS, et al. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J Clin Oncol*. 1985; 3(10):1379-84.
106. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist*. 2007; 12(9):1143-50.
107. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2008; 358(23):2482-94.

108. Perwitasari DA, Gelderblom H, Atthobari J, Mustofa M, Dwiprahasto I, Nortier JW, et al. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics. *Int J Clin Pharm*. 2011; 33(1):33-43.
109. Hesketh PJ, Van Belle S, Apro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R, et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer*. 2003; 39(8):1074-80.
110. Kris MG, Tonato M, Bria E, Ballatori E, Espersen B, Herrstedt J, et al. Consensus recommendations for the prevention of vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2011;19(Suppl 1):S25-32.
111. Camp-Sorrell D. Chemotherapy toxicities and management. In: Yarbro CH, Wujcik D, Gobel BH. *Cancer nursing: Principles and practice*. Sudbury: Jones and Bartlett, 2010. p.458-503.
112. Wang A, Lai KN. Drug-induced renal diseases. *Adv Drug React Bull*. 1994; 168:635-8.
113. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci*. 2007; 334(2):115-24.
114. Kuhlmann MK, Burkhardt G, Köhler H. Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12(12):2478-80.
115. Kröning R, Lichtenstein AK, Nagami GT. Sulfur-containing amino acids decrease cisplatin cytotoxicity and uptake in renal tubule epithelial cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000; 45(1):43-9.
116. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 2003; 23(5):460-4.
117. Ciarimboli G, Ludwig T, Lang D, Pavenstädt H, Koepsell H, Piechota HJ, et al. Cisplatin nephrotoxicity is critically mediated via the human organic cation transporter 2. *Am J Pathol*. 2005; 167(6):1477-84.
118. Filipski KK, Mathijssen RH, Mikkelsen TS, Schinkel AH, Sparreboom A. Contribution of organic cation transporter 2 (OCT2) to cisplatin-induced nephrotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 86(4):396-402.
119. Ciarimboli G, Deuster D, Knief A, Sperling M, Holtkamp M, Edemir B, et al. Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions. *Am J Pathol*. 2010; 176(3):1169-80.
120. Scott LA, Madan E, Valentovic MA. Attenuation of cisplatin nephrotoxicity by streptozotocin-induced diabetes. *Fundam Appl Toxicol*. 1989; 12(3):530-9.
121. Gogas H, Shapiro F, Aghajanian C, Fennelly D, Almadrones L, Hoskins WJ, et al. The impact of diabetes mellitus on the toxicity of therapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1996; 61(1):22-6.

122. Stewart DJ, Dulberg CS, Mikhael NZ, Redmond MD, Montpetit VA, Goel R. Association of cisplatin nephrotoxicity with patient characteristics and cisplatin administration methods. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997; 40(4):293-308.
123. de Jongh FE, Verweij J, Loos WJ, de Wit R, de Jonge MJ, Planting AS, et al. Body-surface area-based dosing does not increase accuracy of predicting cisplatin exposure. *J Clin Oncol.* 2001; 19(17):3733-9.
124. de Jongh FE, van Veen RN, Veltman SJ, de Wit R, van der Burg ME, van den Bent MJ, et al. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br J Cancer.* 2003; 88(8):1199-206.
125. Raj GV, Iasonos A, Herr H, Donat SM. Formulas calculating creatinine clearance are inadequate for determining eligibility for Cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(19):3095-100.
126. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel).* 2010; 2(11):2490-518.
127. Mavichak V, Coppin CM, Wong NL, Dirks JH, Walker V, Sutton RA. Renal magnesium wasting and hypocalciuria in chronic cis-platinum nephropathy in man. *Clin Sci (Lond).* 1988; 75(2):203-7.
128. Sartori S, Nielsen I, Tassinari D, Rigolin F, Arcudi D, Abbasciano V. Changes in intracellular magnesium concentrations during cisplatin chemotherapy. *Oncology.* 1993; 50(4):230-4.
129. Mashhadi MA, Heidari Z, Zakeri Z. Mild hypomagnesemia as the most common Cisplatin nephropathy in Iran. *Iran J Kidney Dis.* 2013; 7(1):23-7.
130. Arunkumar P, Viswanatha G, Radheshyam N, Mukund H, Belliyappa M. Science behind cisplatin-induced nephrotoxicity in humans: A clinical study. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012; 2(8):640-4.
131. Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, Kollmannsberger C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, et al. Analysis of risk factors for cisplatin induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer.* 1998; 77:1355-62.
132. Rybak LP. Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 15(5):364-9.
133. Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin induced ototoxicity and prevention. *Hear Res* 2007; 226(1-2):157-67.
134. Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney Int.* 2007; 72(8):931-5.
135. McKeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug Saf.* 1995; 13(4):228-44.

136. Oldenburg J, Kraggerud SM, Cvancarova M, Lothe RA, Fossa SD. Cisplatin-induced longterm hearing impairment is associated with specific glutathione-S-transferase genotypes in testicular cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2007; 25(6):708-14.
137. Barahmani N, Carpentieri S, Li XN, Wang T, Cao Y, Howe L, et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms may predict adverse effects after therapy in children with medulloblastoma. *Neuro Oncol*. 2009; 11(3):292–300.
138. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2008; 13(1):27-46.
139. Hassan I, Chibber S, Khan AA, Naseem I. Cisplatin-induced neurotoxicity in vivo can be alleviated by riboflavin under photoillumination. *Cancer Biother Radiopharm*. 2013; 28(2):160-8.
140. Argyriou AA, Bruna J, Marmioli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012; 82(1):51-77.
141. Eeles R, Tait DM, Peckham MJ. Lhermitte's sign as a complication of cisplatin-containing chemotherapy for testicular cancer. *Cancer Treat Rep*. 1986; 70(7):905-7.
142. Mangiameli A, Spina S, Iannetti E, Catalano D, Spadaro D, Trovato GM. Erythropoietin and cisplatin-induced neuropathies in cancer patients. *Clin Ter*. 2002; 153(3):177–80.
143. Strumberg D, Brugge S, Korn MW, Koeppen S, Ranft J, Scheiber G, et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for nonseminomatous testicular cancer. *Ann Oncol*. 2002; 13(2):229–36.
144. Gill JS, Windebank AJ. Cisplatin-induced apoptosis in rat dorsal root ganglion neurons is associated with attempted entry into the cell cycle. *J Clin Invest*. 1998; 101(12):2842–50.
145. McDonald ES, Randon KR, Knight A, Windebank AJ. Cisplatin preferentially binds to DNA in dorsal root ganglion neurons in vitro and in vivo: A potential mechanism of neurotoxicity. *Neurobiol Dis*. 2005; 18(2):305-13.
146. Ta LE, Espeset L, Podratz J, Windebank AJ. Neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinum-DNA binding. *Neurotoxicology*. 2006; 27(6):992-1002.
147. Minami T, Okazaki J, Kawabata A, Kawaki H, Okazaki Y. Lipopolysaccharide induced platinum accumulation in the cerebral cortex after cisplatin administration in mice: Involvement of free radicals. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1996; 2(4):321-6.
148. Chirino YI, Trujillo J, Sánchez-González DJ, Martínez-Martínez CM, Cruz C, Bobadilla NA, et al. Selective iNOS inhibition reduces renal damage induced by cisplatin. *Toxicol Lett*. 2008; 176(1):48-57.
149. Cvitkovic E. Cumulative toxicities from cisplatin therapy and current cytoprotective measures. *Cancer Treat Rev*. 1998; 24(4):265-81.

150. Iraz M, Ozerol E, Gulec M, Tasdemir S, Idiz N, Fadillioglu E, et al. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) administration on cisplatin-induced oxidative damage to liver in rat. *Cell Biochem Funct.* 2006; 24(4):357-61.
151. Fenoglio C, Boncompagni E, Chiavarina B, Cafaggi S, Cilli M, Viale M. Morphological and histochemical evidence of the protective effect of procainamide hydrochloride on tissue damage induced by repeated administration of low doses of cisplatin. *Anticancer Res.* 2005; 25(6B):4123-28.
152. Pratibha R, Sameer R, Rataboli PV, Bhiwgade DA, Dhume CY. Enzymatic studies of cisplatin induced oxidative stress in hepatic tissue of rats. *Eur J Pharmacol.* 2006; 532(3): 290-3.
153. Caro AA, Cederbaum AI. Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP2E1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003; 44: 27-42.
154. Cersosimo RJ. Hepatotoxicity associated with cisplatin chemotherapy. *Ann Pharmacother.* 1993; 27(4): 438-41.
155. Martins NM, Santos NAG, Curti C, Bianchi MLP, Santos AC. Cisplatin induces mitochondrial oxidative stress with resultant energetic metabolism impairment, membrane rigidification and apoptosis in rat liver. *J Appl Toxicol.* 2008; 28(3):337-44.
156. Al-Majed AA. Carnitine deficiency provokes cisplatin-induced hepatotoxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007; 100(3):145-50.
157. Mansour HH, Hafez HF, Fahmy NM. Silymarin modulates cisplatin-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *J Biochem Mol Biol.* 2006; 39(6): 656-61.
158. Naziroglu M, Karaoglu A, Aksoy AO. Selenium and high dose vitamin E administration protects cisplatin-induced oxidative damage to renal, liver and lens tissues in rats. *Toxicology.* 2004; 195(2-3):221-30.
159. Cheng P-W, Liu S-H, Young Y-H, Lin-Shiau S-Y. D-Methionine attenuated cisplatin-induced vestibulotoxicity through altering ATPase activities and oxidative stress in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006; 215(2):228-36.
160. Kuhad A, Tirkey N, Pilkhwal S, Chopra K. 6-Gingerol prevents cisplatin-induced acute renal failure in rats. *Biofactors.* 2006; 26(3):189-200.
161. Ajith TA, Usha S, Nivitha V. Ascorbic acid and α -tocopherol protect anticancer drug cisplatin induced nephrotoxicity in mice: a comparative study. *Clin Chim Acta.* 2007; 375(1-2):82-6.
162. Ajith TA, Nivitha V, Usha S. *Zingiber officinale Roscoe* alone and in combination with alpha-tocopherol protect the kidney against cisplatin-induced acute renal failure. *Food Chem Toxicol.* 2007; 45(6):921:7.
163. Atessahin A, Cerihasi AO, Yuce A, Bulmus O, Cikim G. Role of ellagic acid against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007; 100(2):121:6.

164. Kuhad A, Pilkhwai S, Sharma S, Tirkey N, Chopra K. Effect of curcumin on inflammation and oxidative stress in cisplatin-induced experimental nephrotoxicity. *J Agric Food Chem*. 2007; 55(25):10150-5.
165. Santos NAG, Martins NM, Curti C, Bianchi MLP, Santos AC. Dimethylthiourea protects against mitochondrial oxidative damage induced by cisplatin in liver of rats. *Chem Biol Interact*. 2007. 170(3):177-86.
166. Pace A, Giannarelli D, Galiè E, Savarese A, Carpano S, Della Giulia M, et al. Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010; 74(9):762–6.
167. Yıldırım M, Inançlı HM, Samancı B, Oktay MF, Enöz M, Topçu I. Preventing cisplatin induced ototoxicity by N-acetylcysteine and salicylate. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2010; 20(4):173-83.
168. Bhattacharyya S, Mehta P. The hepatoprotective potential of *Spirulina* and vitamin C supplementation in cisplatin toxicity. *Food Funct*. 2012; 3(2):164-69.
169. Erdem T, Bayindir T, Filiz A, Iraz M, Selimoglu E. The effect of resveratrol on the prevention of cisplatin ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012; 269(10):2185-8.
170. Sahu BD, Kuncha M, Sindhura GJ, Sistla R. Hesperidin attenuates cisplatin-induced acute renal injury by decreasing oxidative stress, inflammation and DNA damage. *Phytomedicine*. 2013; 20(5):453-60.
171. Kwan ASL, Sahu A, Palexes G. Retinal ischemia with neovascularization in cisplatin related retinal toxicity. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141(1):196-7.
172. Wilding G, Caruso R, Lawrence TS, Ostchega Y, Ballintine EJ, Young RC, et al. Retinal toxicity after high-dose cisplatin therapy. *J Clin Oncol*. 1985; 3(12):1683-9.
173. Togna GI, Togna AR, Franconi M, Caprino L. Cisplatin triggers platelet activation. *Thromb Res*. 2000; 99(5):503-9.
174. Wang MY, Arnold AC, Vinters HV, Glasgow BJ. Bilateral blindness and lumbosacral myelopathy associated with highdose carmustine and cisplatin therapy. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130(3):367–68.
175. O'Dwyer PJ, Stevenson JP, Johnson SW. Clinical pharmacokinetics and administration of established platinum drugs. *Drugs*. 2000; 59(4):19-27.
176. Altundag O, Celik I, Kars A. Recurrent asymptomatic bradycardia episodes after cisplatin infusion. *Ann Pharmacother*. 2001; 35(5):641-642.
177. Dispenzieri A, Loprinzi CL. Chemotherapy-induced insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Oncol*. 1997; 15(3):1287.
178. Kusuki M, Iguchi H, Nakamura A, Nishiura H, Kanazawa A, Yamane H. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with chemotherapy for hypopharyngeal cancer. *Acta Otolaryngol*. 2001; 124(554):74-7.

179. Brown KR, Leitao MM Jr. Cisplatin-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) in a patient with neuroendocrine tumor of the cervix: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010; 31(1):107-8.
180. Kikuchi N, Masuda M, Tamura T, Nakazawa K, Kanemoto K, Iijima H, et al. Syndrome of inappropriate secretion of ADH following chemoradiation therapy. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012; 39(11):1711-4.
181. Llop JC, Llorente A. Extravación de fármacos citostáticos: diagnóstico, evolución y tratamiento. *Med Clin*. 1993;101(3):105-9.
182. Schneider SM, Distelhorst CW. Chemotherapy-induced emergencies. *Semin Oncol*. 1989;16(6):572-8.
183. B.C. Cancer Agency Provincial Systemic Therapy Program. Provincial Systemic Therapy Program Policy III-20: Prevention and Management of Extravasation of Chemotherapy. Vancouver: BC Cancer Agency, 2004.
184. Bairey O, Bishara J, Stahl B, Shaklai M. Severe tissue necrosis after cisplatin extravasation at low concentration: possible "immediate recall phenomenon". *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89(16):1233-4.
185. Trüeb RM. Chemotherapy-induced hair loss. *Skin Therapy Lett*. 2010; 15(7):5-7.
186. Hussein AM. Chemotherapy-induced alopecia: new developments. *South Med J*. 1993; 86(5):489-96.
187. Luanpitpong S, Nimmannit U, Chanvorachote P, Leonard SS, Pongrakhananon V, Wang L, et al. Hydroxyl radical mediates cisplatin-induced apoptosis in human hair follicle dermal papilla cells and keratinocytes through Bcl-2-dependent mechanism. *Apoptosis*. 2011; 16(8):769-82.
188. Hebert ME, Blivin JL, Kessler J, Soper JT, Oleson JR. Anaphylactoid reactions with intraperitoneal cisplatin. *Ann Pharmacother*. 1995; 29(3):260-3.
189. Shlebak AA, Clark PI, Green JA. Hypersensitivity and cross-reactivity to cisplatin and analogues. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1995; 35(4):349-51.
190. Özgüroglu M, Demir G, Demirelli F, Mandel NM. Anaphylaxis from intraperitoneal infusion of cisplatin: a case report. *Am J Clin Oncol*. 1999; 22(2):172-3.
191. Associação Brasileira de Cuidados Paliativos (ABCP). Consenso Brasileiro de Fadiga. *RBCP*. 2010; 3(2):3-31.
192. Tsang RY, Al-Fayea Y, Au HJ. Cisplatin Overdose – Toxicities and Management. *Drug Saf*. 2009; 32(12):1109-22.
193. Brivet F, Pavlovitch JM, Gouyette A, Cerrina ML, Tchernia G, Dormont J. Inefficiency of early prophylactic hemodialysis in cis-platinum overdose. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1986; 18(2):183-4.

194. Fassoulaki A, Pavlou H. Overdosage intoxication with cisplatin--a cause of acute respiratory failure. *J R Soc Med.* 1989; 82(11):689.
195. Pike IM, Arbus MH. Cisplatin overdosage. *J Clin Oncol.* 1992; 10(9):1503-4.
196. Chu G, Mantin R, Shen YM, Baskett G, Sussman H. Massive cisplatin overdose by accidental substitution for carboplatin. *Toxicity and Management. Cancer.* 1993; 72(12):3707-14.
197. Delanian S, Martinez F, Chauveau D, Maulard C, Housset M. Accidental overdosage of cisplatin. Favourable outcome after early treatment. *Presse Med.* 1993; 22(2):83.
198. Marmor MF. Negative-type electroretinogram from cisplatin toxicity. *Doc Ophthalmol.* 1993; 84(3):237-46.
199. Lagrange JL, Cassuto-Viguiet E, Barbé V, Fischel JL, Mondain JR, Etienne MC, et al. Cytotoxic effects of long-term circulating ultrafiltrable platinum species and limited efficacy of haemodialysis in clearing them. *Eur J Cancer.* 1994; 30A(14):2057-60.
200. Jung HK, Lee J, Lee SN. A case of massive cisplatin overdose managed by plasmapheresis. *Korean J Intern Med.* 1995; 10(2):150-4.
201. Sheikh-Hamad D, Timmins K, Jalali Z. Cisplatin-induced renal toxicity: possible reversal by N-acetylcysteine treatment. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8(10):1640-4.
202. Cohen MR. Medication errors. Cisplatin death. *Nursing.* 1998; 28(2):18.
203. Choi JH, Oh JC, Kim KH, Chong SY, Kang MS, Oh DY. Successful treatment of cisplatin overdose with plasma exchange. *Yonsei Med J.* 2002; 43(1):128-32.
204. Erdlenbruch B, Pekrun A, Schiffmann H, Witt O, Lakomek M. Topical topic: accidental cisplatin overdose in a child: reversal of acute renal failure with sodium thiosulfate. *Med Pediatr Oncol.* 2002; 38(5):349-52.
205. Charlier C, Kintz P, Dubois N, Plomteux G. Fatal overdosage with cisplatin. *J Anal Toxicol.* 2004; 28(2):138-40.
206. Pourrat X, Antier D, Crenn I, Calais G, Jonville-Bera AP, Rouleau A. A prescription and administration error of cisplatin: a case report. *Pharm World Sci.* 2004; 26(2):64-5.
207. Hofmann G, Bauernhofer T, Krippel P, Lang-Loidolt D, Horn S, Goessler W, et al. Plasmapheresis reverses all side-effects of a cisplatin overdose--a case report and treatment recommendation. *BMC Cancer.* 2006; 6:1.
208. Lebed'kov EV, Makarov DV, Sarmanaev SKh. Combined application of hemodialysis and hemosorption for the treatment of acute cisplatin poisoning. *Klin Med (Mosk).* 2009; 87(1):63-5.

209. Vila-Torres E, Albert-Marí A, Almenar-Cubells D, Jiménez-Torres NV. Cisplatin preparation error; patient management and morbidity. *J Oncol Pharm Pract.* 2009; 15(4):249-53.
210. Yamada Y, Ikuta Y, Nosaka K, Miyanari N, Hayashi N, Mitsuya H, et al. Successful treatment of Cisplatin overdose with plasma exchange. *Case Rep Med.* 2010; 2010:802312.
211. Jurek T, Rorat M, Dys P, Swiatek B. Fatal cisplatin overdose in the treatment of mediastinal lymphoma with the ESHAP regimen - analysis of the causes of the adverse drug event. *Onkologie.* 2013 ;36(1-2):49-52.
212. Jaehde U, Liekweg A, Simons S, Wesrfeld M. Minimising treatment-associated risks in systemic cancer therapy. *Pharm World Sci.* 2008. 30(2):161-68.
213. Blecha FP, Guedes MTS. Tratamento de radiodermatite no cliente oncológico: subsídios para intervenções de enfermagem. *Rev Bras Cancerol.* 2006; 52(2):151-63.
214. Baumann M, Cordes N, Haase M, Zips D. Molecular Cancer and Radiation Biology. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p.114-21.
215. Acevedo-Henao CM, Valette G, Miglierini P, Lefur E, Pradier O. Radiotherapy combined with cetuximab for locally advanced head and neck cancer: results and toxicity. *Cancer Radiother.* 2012; 16(7):601-3.
216. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R-J, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, Popplewell L, Maghami E. Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy: From Cancer Treatment to Survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62:401-22.
217. Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(4):1187-94.
218. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003; 14(3):199-212.
219. Cowart BJ. Taste dysfunction: a practical guide for oral medicine. *Oral Dis.* 2011; 17(1):2-6.
220. Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST. Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Dis.* 2011; 17(6):550-9.
221. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KE, Elting LS, et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer.* 2010; 18(8):1081-7.
222. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol.* 2007; 5(9 Suppl 4):3-11.
223. Seid EMF, Zannon CMLC. Qualidade de Vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cad Saúde Pública.* 2004; 20(2):580-8.

224. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995; 41(10):1403-9.
225. Sawada NO. *Qualidade de Vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço.* São Paulo: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2002.
226. Franzi SA, Silva GS. Avaliação da Qualidade de Vida em pacientes submetidos à quimioterapia ambulatorial no Hospital Heliópolis. *Rev Bras Cancerologia.* 2003; 49(3), 153-8.
227. de Haes J, Curran D, Young T, Bottomley A, Flechtner H, Aaronson N, et al. Quality of Life evaluation in oncological clinical trials: the EORTC model. *Eur J Cancer.* 2000; 36(7):821-5.
228. Movsas B. Quality of Life in oncology trials: a clinical guide. *Semin Radiat Oncol.* 2003; 13(3):325-47.
229. Hassan SJ, Weymuller EA. Assessment of quality of life in head and neck cancer patients. *Head Neck.* 1993;15(06):485-96.
230. Amar A, Rapoport A, Franzi SA, Bisordi C, Lehn CN. Qualidade de vida e prognóstico nos carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002; 68(3):400-3.
231. Ferlito A, Rogers SN, Shaha AR, Bradley PJ, Rinaldo A. Quality of Life in head and neck cancer. *Acta Otorinolaryngol.* 2003; 123(1):5-7.
232. Morton RP, Izzard ME. Quality-of-life outcomes in head and neck cancer patients. *World J Surg.* 2003; 27(7):884-9.
233. Moinpour CM, Feigl P, Metch B, Hayden KA, Meyskens FL, Crowley L. Quality of Life end points in cancer clinical trials: review and recommendations. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81(7):485-95.
234. Kanatas AN, Rogers SN. A national survey of health-related quality of life questionnaires in head and neck oncology. *Ann R Coll Surg Engl.* 2004; 86(1):6-10.
235. Kanatas AN, Mehanna H, Lowe D, Rogers SN. A second national survey of health-related quality of life questionnaires in head and neck oncology. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009; 91(5):420-5.
236. Vartarian JG, Carvalho AL, Furia CL, Castro G de Junior, Rocha CN, Sinitcovisky IML, et al. Questionário para a avaliação da Qualidade de Vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço validados no Brasil. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço.* 2007; 36(2):108-15.
237. American College of Clinical Pharmacy. The Definition of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy.* 2008; 28(6):816-7.

238. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47(3):533-43.
239. Pires CF, Costa MM, Angonesi D, Borges FP. Demanda del servicio de atención farmacéutica en una farmacia comunitaria privada. *Pharmacy Pract. (Granada).* 2006; 4(1):34-7.
240. World Health Organization. Safety of medicines- A guide to detecting and reporting adverse drug reactions – Why health professionals need to take actions. Geneva: WHO, 2002.
241. Dias MF. Introdução à Farmacovigilância. In: Storpiotis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribero E, Porta, V. *Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica.* Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2008. p.46.
242. Liekweg A, Westfeld M, Jaehde U. From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care. *Support Care Cancer.* 2004 Feb;12(2):73-9.
243. Cavaco P, Dias S, Ornelas S, Ribeiro N, Falcão F. Pharmacotherapeutic follow-up in oncology. *Eur J Hosp Pharm.* 2012;19:225.
244. Lau PM, Kay S, Dooley M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you?. *Support Care Cancer.* 2004; 12(9):626-33.
245. Miranda V, Fede A, Nobuo M, Ayres V, Giglio A, Miranda M, et al. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J Pain Symptom Manage.* 2011; 42(3):342-53.
246. Brasil. Conselho Federal de Farmácia. Resolução RDC nº. 288, de 21 de março de 1996. Dispõe sobre a competência legal para o exercício da manipulação de drogas antineoplásicas pelo farmacêutico. *Diário Oficial da União.* Brasília, DF, 17 mai. 1996. Acessível: <http://www.cff.org.br/Legis/pdf/288.pdf>
247. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 220, de 21 de setembro de 2004. Aprova o regulamento técnico de funcionamento dos serviços de terapia antineoplásica. *Diário Oficial da União.* Brasília, DF, 23 set. 2004. Acessível: <http://elegis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id>.
248. Oliboni LS, Camargo AL. Validação da prescrição oncológica: o papel do farmacêutico na prevenção de erros de medicação. *Rev HCPA.* 2009; 29(2):147-52.
249. Bremberg ER, Hising C, Nylén U, Ehrsson H, Eksborg S. An evaluation of pharmacist contribution to an oncology ward in a Swedish hospital. *J Oncol Pharm Pract.* 2006; 12(2):75-81.
250. Iihara H, Ishihara M, Matsuura K, Kurahashi S, Takahashi T, Kawaguchi Y, et al. Pharmacists contribute to the improved efficiency of medical practices in the outpatient cancer chemotherapy clinic. *J Eval Clin Pract.* 2012; 18(4):753-60.

251. Souza JAAO, Cordeiro BC. Atenção Farmacêutica às pacientes oncológicas de um hospital de Grande Porte do Rio de Janeiro. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2012; 3(2):6-9.
252. Dranitsaris G, Leung P, Warr D. Implementing evidence based antiemetic guidelines in the oncology setting: results of a 4-month prospective intervention study. *Support Care Cancer*. 2001 Nov;9(8):611-8.
253. Hon YY, Evans WE. Making TDM work to optimize cancer chemotherapy: a multidisciplinary team approach. *Clin Chem*. 1998; 44(2):388-400.
254. Campbell AB, Kalman SM, Jacobs C. Plasma platinum levels: relationship to cisplatin dose and nephrotoxicity. *Cancer Treat Rep*. 1983; 67(2):169-72.
255. Strand LM, Cipolle RJ, Morley PC. Documenting the clinical pharmacist's activities: back to basics. *Drug Intel Clin Pharm*. 1988; 22(1):63-66.
256. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice*. United States of America:McGraw-Hill, 2004.
257. Oliveira DR. *Atenção Farmacêutica: da filosofia ao gerenciamento da terapia medicamentosa*. São Paulo:RCN editora, 2011.
258. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents. In: MacLeod CM. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. Columbia: Columbia University Press, 1946.
259. Machado BCP, Gonçalves LM, Bezerra Jr JRS, Cruz MCFN. Avaliação da Qualidade de Vida dos pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço no Estado do Maranhão. *Rev Bras Pesqui Saúde*. 2009; 11(4):62-8.
260. Costa Neto SB, Araújo TCCF. Avaliação da qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Temas Psicol*. 2001; 9(2):125-35.
261. Araújo SSC, Padilha DMP, Baldisserotto J. Avaliação da Condição de Saúde Bucal da Qualidade de Vida de Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço atendidos em um Hospital Público de Porto Alegre. *Rev Bras Cancerol*. 2009; 55(2):129-38.
262. Jindal SK, Malik SK, Dhand R, Gujral JS, Malik AK, Datta BN. Bronchogenic carcinoma in Northern India. *Thorax*. 1982; 37(5):343-7.
263. Whitcomb DC, Yadav D, Adam S, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, et al. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). *Pancreatology*. 2008; 8(4-5):520-31.
264. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *TNM: Classificação de Tumores Malignos*. Rio de Janeiro: INCA, 2004.
265. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16(1):31-41.

266. U.S Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). U.S Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Version 4.0, 2010.
267. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; 24(1):67-74.
268. Rogers SN, Gwanne S, Lowe D, Humphris G, Yueh B, Weymuller EA. The addition of mood and anxiety domains to The University of Washington quality of life scale. *Head Neck*. 2002; 24(6):521-9.
269. Vartarian JG, Carvalho AL, Yueh B, Furia CL, Toyota J, McDowell JA, et al. Brazilian-Portuguese validation of the University of Washington Quality of Life Questionnaire for patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2006; 28(12):1115-21.
270. Holding JD, Lindup WE, Bowdler DA, Siodlak MZ, Stell PM. Disposition and tumor concentrations of platinum in hypoalbuminaemic patients after treatment with cisplatin for cancer of the head and neck. *Br J Clin Pharmacol*. 1991; 32(2):173-79.
271. Vouillamoz-Lorenz S, Bauer J, Lejeune F, Decosterd LA. Validation of an AAS method for the determination of platinum in biological fluids from patients receiving the oral platinum derivative JM216. *J Pharm Biomed Anal*. 2001; 25(3-4):465-475.
272. Lopez-Flores A, Jurado R, Garcia-Lopez P. A high-performance liquid chromatographic assay for determination of cisplatin in plasma, cancer cell, and tumor samples. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2005; 52(3):366-72.
273. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. Porto Alegre: Editora Artmed, 2003.
274. du Sert NP, Rudd JA, Apfel CC, Andrews PLR. Cisplatin induced emesis: systematic review and meta-analysis of the ferret model and the effects of 5-HT₃ receptor antagonists. *Cancer Chemotherapy Pharmacol*. 2011; 67(3):667-86.
275. Costa ALL, Araújo Jr RF, Ramos CC. Correlation between TNM classification and malignancy histological feature of oral squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005; 71(2):181-7.
276. Alvarenga LM, Ruiz MT, Pavarino-Bertelli EC, Ruback MJC, Maniglia JV, Goloni-Bertollo EM. Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2008; 74(1):68-73.
277. Wong SJ, Harari PM, Garden AS, Schwartz M, Bellm L, Chen A, et al. Longitudinal Oncology Registry of Head and Neck Carcinoma (LORHAN): analysis of chemoradiation treatment approaches in the United States. *Cancer*. 2011; 117(8):1679-86.

278. Martins RG, Parvathaneni U, Bauman JE, Sharma AK, Raez LE, Papagikos MA, et al. Cisplatin and radiotherapy with or without erlotinib in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2013; 31(11):1415-21.
279. Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck.* 2007; 29(8):779-92.
280. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(10):777-89.
281. Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Eng J Med.* 2008; 359(11):1143-54.
282. Tachezy R, Klozar J, Rubenstein L, Smith E, Saláková M, Smahelová J, et al. Demographic and risk factors in patients with head and neck tumors. *J Med Virol.* 2009; 81(5):878-87.
283. Galbiatti AL, Padovani-Junior JA, Maníglia JV, Rodrigues CD, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013; 79(2):239-47.
284. Baatenburg RJ, Hermans J, Molenaar J, Briaire JJ, Le Cessie S. Prediction of survival in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2001; 23(9):718-24.
285. O'Sullivan B, Shah J. New TNM staging criteria for head and neck tumors. *Semin Surg Oncol.* 2003; 21(1):30-42.
286. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5(6):649-55.
287. Myers C, Kerr P, Cooke A, Bammeke F, Butler J, Lambert P. Functional outcomes after treatment of advanced oropharyngeal carcinoma with radiation or chemoradiation. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 41(2):108-18.
288. Raykher A, Russo L, Schattner M, Schwartz L, Scott B, Shike M. Enteral nutrition support of head and neck cancer patients. *Nutr Clin Pract.* 2007; 22(1):68-73.
289. Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, Vos P, Smith HJ, Karlsson U, et al. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15(3):383-8.
290. Psyrris A, Kwong M, DiStasio S, Lekakis L, Kassir M, Sasaki C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and leucovorin induction chemotherapy followed by concurrent cisplatin chemoradiotherapy for organ preservation and cure in patients with advanced head and neck cancer: long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 2004; 22(15):3061-9.

291. Larsson M, Hedelin B, Johansson I, Athlin E. Eating problems and weight loss for patients with head and neck cancer: a chart review from diagnosis until one year after treatment. *Cancer Nurs.* 2005; 28(6):425-35.
292. LoTempio MM, Wang KH, Sadeghi A, Delacure MD, Juillard GF, Wang MB. Comparison of quality of life outcomes in laryngeal cancer patients following chemoradiation vs. total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 132(6):948-53.
293. Bradley PJ. Treatment of the patient with upper airway obstruction caused by cancer of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 120(5):737-41.
294. Citak E, Tulek Z. Longitudinal quality of life in Turkish patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Support Care Cancer.* 2013.
295. Staton J, Robbins KT, Newman L, Samant S, Sebelik M, Vieira F. Factors predictive of poor functional outcome after chemoradiation for advanced laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 127(1):43-7.
296. Qiu MZ, Xu RH, Ruan DY, Li ZH, Luo HY, Teng KY, et al. Incidence of anemia, leukocytosis, and thrombocytosis in patients with solid tumors in China. *Tumour Biol.* 2010; 31(6):633-41.
297. Horiguchi H, Oguma E, Kayama F. Cadmium and cisplatin damage erythropoietin-producing proximal renal tubular cells. *Arch Toxicol.* 2006; 80(10):680-6.
298. Wang Y, Juan LV, Ma X, Wang D, Ma H, Chang Y, et al. Specific hemosiderin deposition in spleen induced by a low dose of cisplatin: altered iron metabolism and its implication as an acute hemosiderin formation model. *Curr Drug Metab.* 2010; 11(6):507-15.
299. Donskov F. Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials. *Semin Cancer Biol.* 2013; 23(3):200-7.
300. Trellakis S, Bruderek K, Dumitru CA, Gholaman H, Gu X, Bankfalvi A, et al. Polymorphonuclear granulocytes in human head and neck cancer: enhanced inflammatory activity, modulation by cancer cells and expansion in advanced disease. *Int J Cancer.* 2011; 129(9):2183-93.
301. Coronel JA, Cetina Ldel C, Cantú D, Cerezo O, Hernández CS, Rivera L, et al. A randomized comparison of Cisplatin and oral vinorelbine as radiosensitizers in aged or comorbid locally advanced cervical cancer patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2013; 23(5):884-9.
302. Hartmann JT, Kollmannsberger C, Kanz L, Bokemeyer C. Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer. *Int J Cancer.* 1999; 83(6):866-9.
303. Morgan KP, Buie LW, Savage SW. The role of mannitol as a nephroprotectant in patients receiving cisplatin therapy. *Ann Pharmacother.* 2012; 46(2):276-81.

304. Saad SY, Arafah MM, Najjar TA. Effects of mycophenolate mofetil on cisplatin-induced renal dysfunction in rats. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007; 59(4):455-60.
305. Schrier RW. Cancer therapy and renal injury. *J Clin Invest*. 2002; 110(6):743-5.
306. Surendiran A, Balamurugan N, Gunaseelan K, Akhtar S, Reddy KS, Adithan C. Adverse drug reaction profile of cisplatin-based chemotherapy regimen in a tertiary care hospital in India: An evaluative study. *Indian J Pharmacol*. 2010; 42(1):40-3.
307. Hanai N, Suzuki A, Ozawa T, Hirakawa H, Hasegawa Y. Postoperative chemoradiotherapy with weekly cisplatin for patients at high-risk for recurrence of head and neck squamous cell carcinoma-A phase I/II study. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012; 39(10):1495-500.
308. Goedhals L, Heron JF, Kleisbauer JP, Pagani O, Sessa C. Control of delayed nausea and vomiting with granisetron plus dexamethasone or dexamethasone alone in patients receiving highly emetogenic chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled, comparative study. *Ann Oncol*. 1998; 9(6):661-6.
309. Latreille J, Pater J, Johnston D, Laberge F, Stewart D, Rusthoven J, et al. Use of dexamethasone and granisetron in the control of delayed emesis for patients who receive highly emetogenic chemotherapy. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1998; 16(3):1174-8.
310. Tsukada H, Hirose T, Yokoyama A, Kurita Y. Randomised comparison of ondansetron plus dexamethasone with dexamethasone alone for the control of delayed cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer*. 2001; 37(18):2398-404.
311. Dewulf NLS, Monteiro RA, Passos ADC, Vieira EM, Troncon LEA. Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com doenças gastrintestinais crônicas acompanhados no ambulatório de um hospital universitario. *Rev Bras Ciên Farm*. 2006; 42(4):575:84.
312. Piñeiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. The validity of 6 indirect methods for assessing drug treatment compliance in arterial hypertension. *Aten Primaria*. 1997; 19(7):372-4, 376.
313. Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. *Ann Pharmacother*. 2004; 38(9):1363-8.
314. Prado JC Jr, Kupek E, Mion D Jr. Validity of four indirect methods to measure adherence in primary care hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2007; 21(7):579-84.
315. Leite SN, Vasconcellos MDPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciênc Saúde Coletiva* 2003; 8(3): 775-82.
316. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353(5):487-97.

317. Aynehchi BB, Obourn C, Sundaram K, Bentsianov BL, Rosenfeld RM. Validation of the Modified Brief Fatigue Inventory in head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 148(1):69-74.
318. Minton O, Berger A, Barsevick A, Cramp F, Goedendorp M, Mitchell SA, et al. Cancer-related fatigue and its impact on functioning. *Cancer.* 2013; 119(Suppl 11):2124-30.
319. Chamberlain AJ, Dawber RP. Methods of evaluating hair growth. *Australas J Dermatol.* 2003; 44(1):10-8.
320. Hoffmann R. TrichoScan: combining epiluminescence microscopy with digital image analysis for the measurement of hair growth in vivo. *Eur J Dermatol.* 2001; 11(4):362-8.
321. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013; 10(2):90-9.
322. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med.* 1980; 69(4):491-7.
323. Inui A. Recent development in research and management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2005; 32(6):743-9.
324. Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer.* 2008; 16(5):447-51.
325. Baracos VE. Cancer-associated cachexia and underlying biological mechanisms. *Annu Rev Nutr.* 2006; 26:435-61.
326. Weymuller EA Jr, Alsarraf R, Yueh B, Deleyiannis FW, Coltrera MD. Analysis of the performance characteristics of the University of Washington Quality of Life instrument and its modification (UW-QOL-R). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 127(5):489-93.
327. Li W, Yang Y, Xu Z, Liu F, Cheng Y, Xu L, et al. Assessment of quality of life of patients with oral cavity cancer who have had defects reconstructed with free anterolateral thigh perforator flaps. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012.
328. Qiu SS, Cambeiro M, Hontanilla B. Comparison of Quality of Life in Head and Neck Stage IV Squamous Cell Cancer Patients Treated With Surgery and Reconstruction Versus Radical Radiotherapy. *Ann Plast Surg.* 2013.
329. Nagy J, Braunitzer G, Antal M, Berkovits C, Novák P, Nagy K. Quality of life in head and neck cancer patients after tumor therapy and subsequent rehabilitation: an exploratory study. *Qual Life Res.* 2013.
330. Litterest CL, Gram TE, Dedrick RL, Leroy AF, Guarino AM. Distribution and disposition of platinum following intravenous administration of cis-diamminedichloroplatinum (II) (NSC-119875) to dogs. *Cancer Res.* 1976; 36:2340-4.

331. Litterest CL, Torres IJ, Guarino AM. Plasma levels and organ distribution of Pt in the rat, dog and dogfish shark following single intravenous administration of cis-dichlorodiammineplatinum (II). *J Clin Hematol Oncol*. 1977; 7:169.
332. Gullo JJ, Litterst CL, Maguire PJ, Sikic BI, Hoth DF, Woolley PV. Pharmacokinetics and protein binding of cis-dichlorodiammine platinum (II) administered as a one hour or as a twenty hour infusion. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1980; 5(1):21-6.
333. Siddik ZH, Jones M, Boxall FE, Harrap KR. Comparative distribution and excretion of carboplatin and cisplatin in mice. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1988; 21(1):19-24.
334. Andersson A, Fagerberg J, Lewensohn R, Ehrsson H. Pharmacokinetics of cisplatin and its monohydrated complex in humans. *J Pharm Sci*. 1996; 85(8):824-7.
335. Nagai N, Okuda R, Kinoshita M, Ogata H. Decomposition kinetics of cisplatin in human biological fluids. *J Pharm Pharmacol*. 1996; 48(9):918-24.
336. de Jonge MJ, Verweij J, de Bruijn P, Brouwer E, Mathijssen RH, van Alphen RJ, et al. Pharmacokinetic, metabolic, and pharmacodynamic profiles in a dose-escalating study of irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol*. 2000; 18(1):195-203.
337. Cameron JR, Skofronick JG, Grant RM. *Physics of the body*. Madison, WI: Medical Physics Publishing, 1999. p. 182.
338. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc* 2008; 67(3):257-62.
339. Holding JD, Lindup WE, van Laer C, Vreeburg GC, Schilling V, Wilson JA, et al. Phase I trial of a cisplatin-albumin complex for the treatment of cancer of the head and neck. *Br J Clin Pharmacol*. 1992; 33(1):75-81.
340. Ozols RF. Cisplatin dose intensity. *Semin Oncol*. 1989; 16(4 Suppl 6):22-30.
341. Nagai N, Ogata H, Wada Y, Tsujino D, Someya K, Ohno T, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisplatin in patients with cancer: analysis with the NONMEM program. *J Clin Pharmacol*. 1998; 38(11):1025-34.
342. Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M, European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008; 61(6):903-9.
343. Wang Z, Xu B, Lin D, Tan W, Leaw S, Hong X, et al. XRCC1 polymorphisms and severe toxicity in lung cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy in Chinese population. *Lung Cancer*. 2008; 62(1):99-104.
344. Wu W, Zhang W, Qiao R, Chen D, Wang H, Wang Y, et al. Association of XPD polymorphisms with severe toxicity in non-small cell lung cancer patients in a Chinese population. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(11):3889-95.

345. Han B, Gao G, Wu W, Gao Z, Zhao X, Li L, et al. Association of ABCC2 polymorphisms with platinum-based chemotherapy response and severe toxicity in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2011 May;72(2):238-43.
346. Zhao X, Wang X, Wu W, Gao Z, Wu J, Garfield DH, et al. Matrix metalloproteinase-2 polymorphisms and clinical outcome of Chinese patients with nonsmall cell lung cancer treated with first-line, platinum-based chemotherapy. *Cancer*. 2012; 118(14):3587-98.
347. Coutinho ESF, Cunha GM. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura dos ensaios clínicos controlados. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005; 27(2):146-51.

8. ANEXOS

ANEXO 1 – Localizações e Sub-localizações Anatômicas (264)

Localização	Sublocalizações
CAVIDADE ORAL	Mucosa Oral
	Gengiva, alvéolos superiores
	Gengiva, alvéolos inferiores
	Palato duro
	Língua
	Assoalho de boca
FARINGE	Orofaringe
	Hipofaringe
LARINGE	Supraglote
	Glote
	Subglote

ANEXO 2 – Determinação da Extensão do Tumor (T), Metástase em Linfonodo (N) e Metástase à Distância (M) (264)

Localização	T N M		Definição
CAVIDADE ORAL	Extensão do Tumor (T) (Exame físico ou diagnóstico por imagem)	T1	≤ 2 cm.
		T2	> 2 cm até 4 cm.
		T3	> 4 cm.
		T4a	Invade estruturas adjacentes, como músculos profundos/extrínsecos da língua, seios maxilares ou pele da face.
		T4b	Invade o espaço mastigador, lâminas pterigóides ou base do crânio ou envolve a artéria carótida interna.
FARINGE	Extensão do Tumor (T) (Exame físico, endoscopia ou diagnóstico por imagem)	T1	<i>Orofaringe:</i> ≤ 2 cm. <i>Hipofaringe:</i> ≤ 2 cm, limitado a uma sub-localização anatômica.
		T2	<i>Orofaringe:</i> > 2 cm até 4 cm. <i>Hipofaringe:</i> > 2 cm até 4 cm, ou mais de uma sub-localização anatômica.
		T3	<i>Orofaringe:</i> > 4 cm. <i>Hipofaringe:</i> > 4 cm, ou com fixação na laringe.
		T4a	<i>Orofaringe:</i> Invade estruturas adjacentes, como laringe, músculos profundos/extrínsecos da língua, palato duro e mandíbula. <i>Hipofaringe:</i> Invade estruturas adjacentes, como cartilagem tireóide/ cricóide, osso hióide, glândula tireóide, esôfago, compartimento central de partes moles.
		T4b	<i>Orofaringe:</i> Invade estruturas adjacentes, como o músculo pterigóide lateral, lâminas pterigóides, base do crânio ou

			envolve a artéria carótida interna. <i>Hipofaringe:</i> Invade a fáscia pré-vertebral, artéria carótida, estruturas mediastinais.
LARINGE	Extensão do Tumor (T) (Exame físico, laringoscopia ou diagnóstico por imagem)	T1	<i>Supraglote:</i> Limitado a uma sub-localização anatômica da supraglote, com mobilidade normal da corda vocal. <i>Glote:</i> Limitado à(s) corda(s) vocal(is), mobilidade normal. <i>Subglote:</i> Limitado à subglote.
		T2	<i>Supraglote:</i> Invade a mucosa de mais de uma sub-localização anatômica subjacente a supraglote, ou glote, ou região externa à supraglote, sem fixação da laringe. <i>Glote:</i> Estende-se a supraglote, subglote, mobilidade da corda vocal diminuída. <i>Subglote:</i> Estende-se à(s) corda(s) vocal(is), com mobilidade normal ou reduzida.
		T3	<i>Supraglote:</i> Limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invasão de qualquer uma das seguintes estruturas: área pós cricoide, tecidos pré-epiglóticos, espaço paraglótico, e/ou erosão mínima da cartilagem tireóide. <i>Glote:</i> Fixação da corda, espaço paraglótico, erosão de cartilagem tireóide. <i>Subglote:</i> Limitado à laringe, com fixação da corda vocal.
		T4a	<i>Supraglote, Glote e Subglote:</i> Invade toda a cartilagem tireóide e/ou estende-se aos tecidos além da laringe, como traquéia, partes moles do pescoço, incluindo os músculos profundos da língua, alça muscular, tireóide e esôfago.

		T4b	<i>Supraglote e Subglote:</i> Invade o espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais ou adjacentes a artéria carótida. <i>Glote:</i> Fixação da corda, espaço paraglótico, erosão de cartilagem tireóide.
TODAS AS LOCALIZAÇÕES	Metástase em Linfonodo (N) (Exame físico ou diagnóstico por imagem)	N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais.
		N1	Linfonodo homolateral, único, ≤ 3 cm.
		N2a	Linfonodo homolateral, único, >3 cm até 6cm.
		N2b	Linfonodo homolateral, múltiplo, ≤ 6 cm.
		N2c	Linfonodos bilaterais ou contralaterais, ≤ 6 cm.
		N3	Linfonodo > 6 cm.
	Metástase à Distância (M) (Exame físico ou diagnóstico por imagem)	M0	Ausência de metástase a distância.
		M1	Metástase a distância.

ANEXO 3 - Determinação do estadio com base no estadiamento (264)

Estadio	Estadiamento		
	Extensão do tumor (T)	Metástase em Linfonodos Regionais (N)	Metástase a Distância (M)
I	1	0	0
II	2	0	0
III	1 ou 2	1	0
	3	0 ou 1	0
IVa	1, 2 ou 3	2	0
	4a	0, 1 ou 2	0
IVb	4b	Qualquer N	0
	Qualquer T	3	0
IVc	Qualquer T	Qualquer N	1

* Esta classificação é igual para os tumores de cavidade oral, laringe e faringe.

ANEXO 4- Teste de Adesão - Morisky-Green (267)

<i>Perguntas</i>	<i>Pontuação</i>	
1.) Alguma vez você esqueceu de tomar os medicamentos para a sua doença?	Sim (0)	Não (1)
2.) Alguma vez você foi descuidado com os horários de tomar os medicamentos?	Sim (0)	Não (1)
3.) Alguma vez você deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por se sentir melhor?	Sim (0)	Não (1)
4.) Alguma vez você deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por iniciativa própria, após ter se sentido pior?	Sim (0)	Não (1)

Pontuação total:

0 a 1 pontos = baixa adesão

2 a 3 pontos = média adesão

4 pontos = alta adesão

ANEXO 5- Questionário de Avaliação de Qualidade de Vida da Universidade de Washington UW-QoL/ versão 4 (269-268)

Este questionário pergunta sobre sua saúde e qualidade de vida **durante os últimos 7 dias**. Por favor, responda a todas as questões, marcando uma alternativa para cada questão.

1. Dor (marque uma alternativa [X])

100 [] Eu não tenho dor

75 [] Há dor leve não necessitando de medicação

50 [] Eu tenho dor moderada, requerendo uso de medicação regularmente

25 [] Eu tenho dor severa controlada somente com medicamentos controlados

0 [] Eu tenho dor severa, não controlada por medicação

2. Aparência (marque uma alternativa [X])

100 [] Não há mudança na minha aparência

75 [] A mudança na minha aparência é mínima

50 [] Minha aparência me incomoda, mas eu permaneço ativo

25 [] Eu me sinto desfigurado significativamente e limito minhas atividades devido a minha aparência

0 [] Eu não posso estar com outras pessoas devido a minha aparência

3. Atividade (marque uma alternativa [X])

100 [] Eu estou tão ativo quanto sempre estive

75 [] Existem vezes em que não posso manter meu ritmo antigo, mas não frequentemente

50 [] Eu estou frequentemente cansado e tenho diminuído minhas atividades embora eu ainda saia de casa

25 [] Eu não saio de casa porque eu não tenho força

0 [] Eu geralmente fico na cama ou na cadeira e não saio de casa

4. Recreação (marque uma alternativa [X])

100 [] Não há limitações para recreação em casa ou fora de casa

75 [] Há poucas coisas que eu não posso fazer, mas eu ainda saio de casa para me divertir

50 [] Há muitas vezes que eu gostaria de sair mais de casa, mas eu não estou bem para isso

25 [] Há limitação severa para o que eu posso fazer, geralmente eu fico em casa e assisto TV

0 [] Eu não posso fazer nada agradável

5. Deglutição (marque uma alternativa [X])

100 [] Eu posso engolir tão bem como sempre

67 [] Eu não posso engolir algumas comidas sólidas

33 [] Eu posso engolir somente comidas líquidas

0 [] Eu não posso engolir porque desce errado e me sufoca

6. Mastigação (marque uma alternativa [X])

100 [] Eu posso mastigar tão bem como sempre

50 [] Eu posso comer alimentos sólidos leves mas não consigo mastigar algumas comidas

0 [] Eu não posso mastigar nem mesmo alimentos leves

7. Fala (marque uma alternativa [X])

100 [] Minha fala é a mesma de sempre

67 [] Eu tenho dificuldade para dizer algumas palavras mas eu posso ser entendido mesmo ao telefone

33 [] Somente minha família e amigos podem me entender

0 [] Eu não sou entendido pelos outros

8. Ombro (marque uma alternativa [X])

100 [] Eu não tenho problemas com meu ombro

67 [] Meu ombro é endurecido mas isto não afeta minha atividade ou força

33 [] Dor ou fraqueza em meu ombro me fizeram mudar meu trabalho

0 [] Eu não posso trabalhar devido problemas com meu ombro

9. Paladar (marque uma alternativa [X])

100 [] Eu sinto sabor da comida normalmente

67 [] Eu sinto o sabor da maioria das comidas normalmente

33 [] Eu posso sentir o sabor de algumas comidas

0 [] Eu não sinto o sabor de nenhuma comida

10. Saliva (marque uma alternativa [X])

100 [] Minha saliva é de consistência normal

67 [] Eu tenho menos saliva que o normal, mas ainda é o suficiente

33 [] Eu tenho muito pouca saliva

0 [] Eu não tenho saliva

11. Humor (marque uma alternativa [X])

100 [] Meu humor é excelente e não foi afetado por causa do meu câncer

75 [] Meu humor é geralmente bom e é somente afetado por causa do meu câncer ocasionalmente

50 [] Eu não estou nem com bom humor nem deprimido por causa do meu câncer

25 [] Eu estou um pouco deprimido por causa do meu câncer

0 [] Eu estou extremamente deprimido por causa do meu câncer

12. Ansiedade (marque uma alternativa [X])

100 [] Eu não estou ansioso por causa do meu câncer

67 [] Eu estou um pouco ansioso por causa do meu câncer

33 [] Eu estou ansioso por causa do meu câncer

0 [] Eu estou muito ansioso por causa do meu câncer.

9. APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Formulário de entrevista do Dia do Caso Novo

Farmácia Clínica – UNICAMP
Oncologia – Hospital das Clínicas
História Farmacoterapêutica do Paciente

Atendimento feito por: _____ Data da Consulta: ____/____/____

Nome do paciente: _____

Número do HC: _____

Acompanhante: _____

Procedência: _____

Telefones para contato:

() _____ Falar com: _____

() _____ Falar com: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Cor da pele: _____

Ocupação: _____

Escolaridade: _____

Necessidades especiais (sonda, traqueo):

Peso: _____ kg

Altura: _____ m

KPS: _____

Tipo de Neoplasia: _____ Estadiamento: _____ Estádio: _____

Comorbidade (s):

SIM. Qual (is):

NÃO.

Tabagismo:

FUMANTE: _____

EX FUMANTE: _____

Etilismo:

ETILISTA: _____

EX ETILISTA: _____

Perguntas iniciais:

Alimentação: _____

Água: _____ Chá: _____ Café: _____

Terapia Alternativa: _____

Intestino: _____

Urina: _____ Outras queixas: _____

Insônia/ Ansiedade: _____

Dor: _____

Outras Informações relevantes:

Prontuário:

Da entrevista:

Medicamentos em uso:

Alergias / Intolerâncias à algum medicamento (s): _____

Tem dificuldade de engolir medicamentos? Tritura? Macera? _____

Onde adquire seus medicamentos? (UBS? Compra na drogaria?) _____

1. Medicamento: Nome – Farmacêutica -		Dosagem –	Forma
Posologia:	Sente-se melhor quando toma:		
Quem prescreveu:	Finalidade:		
Sente efeitos indesejados:	Como toma:		
Já administra? _____ Vai continuar tomando? _____ Foi prescrito hoje? _____			

2. Medicamento: Nome – Farmacêutica -		Dosagem –	Forma
Posologia:	Sente-se melhor quando toma:		
Quem prescreveu:	Finalidade:		
Sente efeitos indesejados:	Como toma:		

Já administra? _____ Vai continuar tomando? _____ Foi prescrito hoje? _____

3. Medicamento: Nome – Farmacêutica -		Dosagem –	Forma
Posologia:	Sente-se melhor quando toma:		
Quem prescreveu:	Finalidade:		
Sente efeitos indesejados:	Como toma:		
Já administra? _____ Vai continuar tomando? _____ Foi prescrito hoje? _____			

4. Medicamento: Nome – Farmacêutica -		Dosagem –	Forma
Posologia:	Sente-se melhor quando toma:		
Quem prescreveu:	Finalidade:		
Sente efeitos indesejados:	Como toma:		
Já administra? _____ Vai continuar tomando? _____ Foi prescrito hoje? _____			

5. Medicamento: Nome – Farmacêutica -		Dosagem –	Forma
--	--	-----------	-------

Posologia:	Sente-se melhor quando toma:
Quem prescreveu:	Finalidade:
Sente efeitos indesejados:	Como toma:
Já administra? _____ Vai continuar tomando? _____ Foi prescrito hoje? _____	

6. Medicamento:		
Nome – Farmacêutica -	Dosagem –	Forma
Posologia:	Sente-se melhor quando toma:	
Quem prescreveu:	Finalidade:	
Sente efeitos indesejados:	Como toma:	
Já administra? _____ Vai continuar tomando? _____ Foi prescrito hoje? _____		

Intervenções realizadas hoje/ Orientações:

APÊNDICE 2 – Resumo de Caso

Resumo de Caso __/__/__

Atendido por /em:

Resumo feito por:

Nome Paciente:

Nº HC:

Histórico do Paciente:

Sexo:

Cor da pele:

Data de nascimento:

Idade:

Procedência:

Acompanhante:

Como vive:

Ocupação:

Telefone:

Falar com:

Necessidades especiais:

Escolaridade:

Comorbidades:

_____ Início:

_____ Início:

_____ Início:

Alergias e intolerâncias a medicamentos:

Hábito de Fumar:

Hábito de beber bebida alcoólica:

KPS (Índice de Karnofsky):

Descrição do câncer:

Estadiamento:

Estádio:

Outras informações:

Entrevista com equipe farmacêutica:

Qualidade do encontro:

Alimentação:

Água:

Café:

Chá:

Intestino:

Urina:

Localização da dor e descrição da dor:

Dor/ nível de dor na escala da dor – Numérica na ausência de analgesia:

Dor/ nível de dor na escala da dor – Numérica após a analgesia:

Tempo em que a dor retorna:

Qualidade do sono:

Ansiedade:

Outras queixas:

Terapias Alternativas:

Medicamentos em uso:

Medicamento	Pontos no Morisky + classificação	Esquece de tomar?	Descuidado com horários?	Deixa de tomar quando está bem?	Deixa de tomar quando está mal?	Por falta de Conhecimento?	Por falta de Motivação?

Dados atuais de parâmetros clínicos

Exame	dia/mês/ano	Valor Referência
Peso	-	-
Altura	-	-
IMC	-	18,5 - <25 Acima de 60 anos: >22 - <27
Exame	dia/mês/ano	Valor Referência (para homens)
Hemograma		
WBC	-	4 – 10
Seg	-	2 – 8
Linf	-	1 – 4
RBC	-	4,5 – 6,1
Hgb	-	14 – 18
Ht	-	42 – 52
MCV	-	80 – 96
MCH	-	27 – 32
MCHC	-	32 – 36
RDW	-	10 – 15
PLT	-	150 - 400
Função Hepática		
AST	-	< 33
ALT	-	< 50
FA	-	< 129
GGT	-	< 71
BT	-	< 1,00
Alb	-	3,4 – 4,8
Função Renal		
Cr	-	< 1,20

ClCr		>60
U	-	≤65 anos: <50 >65 anos: <71
Eletrólitos		
K	-	≤60 anos: 3,1 a 5,1 >60 anos: 3,7 a 5,4
Na	-	≤65 anos: 136 a 145 >65 anos: 132 a 146
Ca	-	21 a 50 anos: 8,8 a 10,2 >50 anos: 8,4 a 9,7
P	-	2,7 - 4,5
Mg	-	1,30 - 2,10

Medicamentos em uso:

Nome comercial	Nome genérico	Dose	Forma farmacêutica	Finalidade	Posologia prescrita	Posologia que o paciente faz	Horários	Início	Término

- Modo de Administração dos medicamentos:
- Onde adquire os medicamentos:
- Efeitos colaterais dos medicamentos:

Medicamentos prescritos na consulta de hoje:

Nome comercial	Nome genérico	Dose	Forma farmacêutica	Finalidade	Posologia prescrita

Horários do paciente:

Acordar	Café da manhã	Lanche da manhã	Almoço	Lanche da tarde	Janta	Ceia	Dormir

Intervenções realizadas na consulta de hoje:

APÊNDICE 3 – Análise de Caso

Análise de Caso _/ _/ _

Análise feita por:

Nome:

Nº HC:

Medicamentos em uso:

Nome comercial	Nome genérico	Dose	Forma farmacêutica	Finalidade	Posologia prescrita	Posologia que o paciente faz	Horários	Adesão no morisky	Percepção da adesão pela entrevista

Medicamentos prescritos na consulta de hoje:

Nome comercial	Nome genérico	Dose	Forma farmacêutica	Finalidade	Posologia prescrita

Horários, Posologia e Administração:

Discutir a administração com ou sem alimentos:

Discutir os horários:

Discutir dosagem e posologia:

Discutir administração por sonda ou maceração de cp ou abertura de cápsulas:

Discussão da Farmacoterapia:

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Medicamento-Medicamento:

Interação	Severidade	Conseqüência	Manejo	Real ou Potencial

Interações Medicamento-Alimento:

Interação	Severidade	Conseqüência	Manejo	Real ou Potencial

Interações Medicamento-Álcool:

Interação	Severidade	Conseqüência	Manejo	Real ou Potencial

Interações Medicamento-Tabaco:

Interação	Severidade	Conseqüência	Manejo	Real ou Potencial

Interações Preventivas:

Interação	Severidade	Conseqüência	Manejo
------------------	-------------------	---------------------	---------------

--	--	--	--

Problemas Farmacoterapêuticos:

Problema Farmacoterapêutico (nº/ PFT)	Real ou Potencial	Medicamentos Envolvidos/ Sintomas	Descrição

Problemas Farmacoterapêuticos Reais						
Indicação		Efetividade		Segurança		Cumprimento
1	2	3	4	5	6	7
Total:	Total:	Total:	Total:	Total:	Total:	Total:

Problemas Farmacoterapêuticos Potenciais						
Indicação		Efetividade		Segurança		Cumprimento
1	2	3	4	5	6	7
Total:	Total:	Total:	Total:	Total:	Total:	Total:

Intervenção Farmacêutica (IF):

Intervenção Farmacêutica				
Tipo (prevenir/resolver/ qualidade de vida)	Entre	Descrição	Feita em	ACEITA?
RESOLUÇÃO				
Total IF – FM:			Total IF – FP:	
Total IF-Psic:				

Total IF-Enf:	
Total IF-Nutri:	
Total IF – AS:	
PREVENÇÃO	
Total IF – FM:	Total IF – FP:
Total IF-Psic:	
Total IF-Enf:	
Total IF-Nutri:	
Total IF – AS:	
Total para prevenir:	Total para resolver:
Total Qualidade de Vida:	

Outras Discussões:

Propostas de Intervenções Futuras:

Lembretes para o retorno:

Próximo retorno: dia/mês/ano

APÊNDICE 4 – Evolução

EVOLUÇÃO X

Nome:

Nº HC:

Evolução feita por:

Data da evolução:

Consulta feita por:

Data da consulta:

Orientações da QT feitas por:

Exames Laboratoriais:

*Copiar a tabela anterior e add uma coluna!

Detalhes da folha de evolução preenchida pelo médico:

Residente=

Queixas=

Conduta=

KPS=

Comorbidades:

_____ Início:

_____ Início:

_____ Início:

Medicamentos em uso:

Nome comercial	Nome genérico	Dose	Forma farmacêutica	Finalidade	Posologia prescrita	Posologia que o paciente faz	Horários	Início	Término

Medicamentos utilizados apenas para quimioterapia:

Prescrição de Quimioterapia – Ciclo X (/ /)		
Medicamento	Ciclo	Dose
Cisplatina	A cada 21 dias	X mg (X mg/m ²)
Ondansetron	A cada 21 dias	X mg
Dexametasona	A cada 21 dias	20 mg
MgSO ₃	A cada 21 dias	10 ml
KCl	A cada 21 dias	20 mL
Manitol	A cada 21 dias	125 mg

Nome comercial	Nome genérico	Dose	Forma farmacêutica	Finalidade	Posologia prescrita	Posologia que o paciente faz	Horários	Início	Término

Medicamentos prescritos na consulta de hoje:

Nome comercial	Nome genérico	Dose	Forma farmacêutica	Finalidade	Posologia prescrita

Prescrição de Quimioterapia – Ciclo X (/ /)		
Medicamento	Ciclo	Dose
Cisplatina	A cada 21 dias	X mg (X mg/m ²)
Ondansetron	A cada 21 dias	X mg
Dexametasona	A cada 21 dias	20 mg
MgSO ₃	A cada 21 dias	10 ml
KCl	A cada 21 dias	20 mL
Manitol	A cada 21 dias	125 mg

Horários do paciente:

Acordar	Café da manhã	Lanche da manhã	Almoço	Lanche da tarde	Janta	Ceia	Dormir

Horários, Posologia e Administração:

Discutir a administração com ou sem alimentos:

Discutir horários:

Discutir dosagem e posologia:

Discutir administração por sonda ou maceração de cp ou abertura de cápsulas:

Discussão da Farmacoterapia:

Consulta farmacêutica:

Qualidade do encontro:

Alimentação:

Água:

Café:

Chá:

Intestino:

Urina:

Localização da dor e descrição da dor:

Dor/ nível de dor na escala da dor – Numérica na ausência de analgesia:

Dor/ nível de dor na escala da dor – Numérica após a analgesia:

Tempo em que a dor retorna:

Qualidade do sono:

Ansiedade:

Outras queixas:

Tabaco:

Álcool:

Terapias Alternativas:

Medicamentos em uso:

Medicamento	Pontos no Morisky + classificação	Esquece de tomar?	Descuidado com horários?	Deixa de tomar quando está bem?	Deixa de tomar quando está mal?	Por falta de Conhecimento?	Por falta de Motivação?

Outras informações:

D1-D5		
Efeito	Dias	Grau

Efeitos adversos observados na consulta	
Efeito	Grau

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Medicamento-Medicamento:

Interação	Severidade	Conseqüência	Manejo	Real ou Potencial

Interações Medicamento-Alimento:

Interação	Severidade	Conseqüência	Manejo	Real ou Potencial

Interações Medicamento-Álcool:

Interação	Severidade	Conseqüência	Manejo	Real ou Potencial

Interações Medicamento-Tabaco:

Interação	Severidade	Conseqüência	Manejo	Real ou Potencial

Interações Preventivas:

Interação	Severidade	Conseqüência	Manejo

Problemas Farmacoterapêuticos:

Problema Farmacoterapêutico (nº/ PFT)	Real ou Potencial	Medicamentos Envolvidos/ Sintomas	Descrição

Problemas Farmacoterapêuticos Reais						
Indicação		Efetividade		Segurança		Cumprimento
1	2	3	4	5	6	7
Total:	Total:	Total:	Total:	Total:	Total:	Total:

Problemas Farmacoterapêuticos Potenciais						
Indicação		Efetividade		Segurança		Cumprimento
1	2	3	4	5	6	7
Total:	Total:	Total:	Total:	Total:	Total:	Total:

Intervenção Farmacêutica (IF):

*Copiar a tabela de IF anterior (só a parte proposta abaixo) e trocar o “aceita” por “aderiu”!

Intervenção Farmacêutica – ANTERIORES				
Tipo (prevenir/resolver/ qualidade de vida)	Entre	Descrição	Feita em	ADERIU?

Intervenção Farmacêutica - NOVAS

Tipo (prevenir/resolver/ qualidade de vida)	Entre	Descrição	Feita em	ACEITA?
RESOLUÇÃO Total IF – FM: Total IF-Psic: Total IF-Enf: Total IF-Nutri: Total IF – AS:			Total IF – FP:	
PREVENÇÃO Total IF – FM: Total IF-Psic: Total IF-Enf: Total IF-Nutri: Total IF – AS:			Total IF – FP:	
Total para prevenir:			Total para resolver:	
Total Qualidade de Vida:				

Outras Discussões:

Propostas de Intervenções Futuras:

Lembretes para o retorno:

Próximo retorno: dia/mês/ano

APÊNDICE 5 – Formulário de Reação Adversa - Dia 1 ao Dia 5.

Nome: _____ HC: _____ Ciclo: _____

NÁUSEA:

	Perda de apetite sem alteração de hábitos alimentares	Decréscimo na ingestão de alimentos, sem perda significativa de peso, desidratação ou mal nutrição	Inadequada ingestão de fluidos ou alimentos; necessitou de alimentação por sonda ou hospitalização
D1 (_____)			
D2 (_____)			
D3 (_____)			
D4 (_____)			
D5 (_____)			

DIARREIA:

	Menos de 4 evacuações ao dia	4 a 6 evacuações ao dia	Maior ou igual a 7 evacuações ao dia	Risco de morte
D1 (_____)				
D2 (_____)				
D3 (_____)				
D4 (_____)				
D5 (_____)				

VÔMITO:

	1-2 episódios	3-5 episódios	6 ou mais; necessita de alimentação por sonda ou hospitalização	Risco de morte
D1 ()				
D2 ()				
D3 ()				
D4 ()				
D5 ()				

FADIGA:

	Aliviada pelo repouso	Não aliviada pelo repouso, limita atividades do cotidiano	Não aliviada pelo repouso, limita autos cuidados (alimentação, tomar banho, etc)
D1 ()			
D2 ()			
D3 ()			
D4 ()			
D5 ()			

APÊNDICE 6 – Correlação entre reações adversas e doses de cisplatina em miligramas

Períodos	Coefficiente de Correlação (R)	P*	Correlações importantes - interpretação
Doses x redução de hemoglobina	- 0,240	0,065	—
Doses x graus (anemia)	-0,340	0,008	Negativa
Doses x redução de leucócitos	-0,300	0,021	Negativa
Doses x graus (leucopenia)	0,074	0,577	—
Doses x redução de neutrófilos	- 0,186	0,159	—
Doses x graus (neutropenia)	0,160	0,226	—
Doses x redução de linfócitos	-0,07	0,598	—
Doses x graus (linfopenia)	-0,237	0,071	—
Doses x redução de plaquetas	-0,243	0,640	—
Doses x graus (plaquetopenia)	0,100	0,452	—
Doses x aumento de creatinina	0,268	0,042	Positiva
Doses x graus (aumento da creatinina)	0,167	0,211	—
Doses x redução do <i>clearance</i> de creatinina	0,373	0,004	Positiva
Doses x graus (redução do <i>clearance</i> de creatinina)	0,050	0,713	—
Doses x náusea	0,291	0,025	Positiva
Doses x vômitos	0,175	0,185	—
Doses x diarreia	0,203	0,123	—
Doses x fadiga	0,183	0,170	—
Doses x alopecia	0,114	0,391	—
Doses x perda de peso	0,330	0,013	Positiva
Doses x graus (perda de peso)	0,279	0,034	Positiva

Legenda: * Valor de significância estatística (Correlação de Spearman). — Ausência de correlação.

APÊNDICE 7 – Correlação entre as reações adversas (graus de toxicidade)

Correlações	Grupo 100	Grupo 80	TOTAL
<i>Hemoglobina</i>			
x Leucócitos	—	—	—
x Neutrófilos	—	—	—
x Linfócitos	—	—	—
x Plaquetas	—	—	—
x Creatinina	+ R=0,408 P=0,009	—	—
x Clearance de Creatinina	—	—	—
x Náusea	—	—	—
x Vômito	—	—	—
x Diarréia	—	—	—
x Fadiga	—	—	—
x Alopecia	—	—	—
x Perda de Peso	—	—	—
<i>Leucócitos</i>			
x Neutrófilos	+ R=0,793 P=0,000	—	+ R=0,739 P=0,000
x Linfócitos	+ R=0,431 P=0,005	—	+ R=0,363 P=0,005
x Plaquetas	+ R=0,324 P=0,039	—	+ R=0,346 P=0,007
x Creatinina	—	+ R=0,752 P=0,000	—
x Clearance de Creatinina	—	—	—
x Náusea	—	—	—
x Vômito	—	—	—
x Diarréia	—	—	—
x Fadiga	—	—	—

x Alopecia	—	—	—
x Perda de Peso	—	—	—
Neutrófilos			
x Linfócitos	—	—	—
x Plaquetas	—	—	+ R=0,276 P=0,034
x Creatinina	—	—	—
x Clearance de Creatinina	—	—	—
x Náusea	—	—	—
x Vômito	—	—	—
x Diarréia	—	—	—
x Fadiga	—	—	—
x Alopecia	—	—	—
x Perda de Peso	—	—	—
Linfócitos			
x Plaquetas	—	—	—
x Creatinina	- R= -0,343 P=0,030	—	—
x Clearance de Creatinina	—	—	—
x Náusea	—	—	—
x Vômito	—	—	—
x Diarréia	—	—	—
x Fadiga	—	—	- R= -0,271 P=0,040
x Alopecia	—	—	—
x Perda de Peso	+ R=0,343 P=0,030	—	—
Plaquetas			
x Creatinina	—	+ R=0,554 P=0,017	—
x Clearance de Creatinina	—	+	—

			R=0,483 P=0,042	
x Náusea	—	—	—	—
x Vômito	—	—	—	—
x Diarréia	—	—	—	—
x Fadiga	—	—	—	—
x Alopecia	—	—	—	—
x Perda de Peso	—	+	R=0,554 P=0,017	—
<i>Creatinina</i>				
x Clearance de Creatinina	+	+	+	
	R=0,652 P=0,000	R=0,607 P=0,008	R=0,636 P=0,000	
x Náusea	—	—	—	—
x Vômito	—	—	—	—
x Diarréia	—	—	—	—
x Fadiga	—	—	—	—
x Alopecia	—	—	—	—
x Perda de Peso	—	+	R=0,620 P=0,006	—
<i>Clearance de Creatinina</i>				
x Náusea	—	—	—	—
x Vômito	—	—	—	—
x Diarréia	—	—	—	—
x Fadiga	—	—	—	—
x Alopecia	—	—	—	—
x Perda de Peso	—	+	R=0,483 P=0,043	—
<i>Náusea</i>				
x Vômito	+	+	+	
	R=0,605 P=0,000	R=0,616 P=0,006	R=0,619 P=0,000	
x Diarréia	+	—	+	
	R=0,385 P=0,013		R=0,347 P=0,007	
x Fadiga	—	—	—	—

x Alopecia	—	—	—
x Perda de Peso	—	—	—
Vômito			
x Diarréia	—	—	+ R=0,313 P=0,016
x Fadiga	—	—	—
x Alopecia	—	—	—
x Perda de Peso	—	—	—
Diarréia			
x Fadiga	—	—	—
x Alopecia	—	—	—
x Perda de Peso	—	—	—
Fadiga			
x Alopecia	—	—	—
x Perda de Peso	—	—	—
Alopecia			
x Perda de Peso	+ R=0,396 P=0,011	—	+ R=0,381 P=0,003

Legenda: R=Coefficiente de Correlação de Spearman; P=significância estatística; + = correlação positiva (=direta); - = correlação negativa (=indireta); — = ausência de correlação.

APÊNDICE 8 – Correlação entre as reações adversas (variância entre as variáveis numéricas)

Correlações	Grupo 100	Grupo 80	TOTAL
<i>Hemoglobina</i>			
x Leucócitos	—	—	—
x Neutrófilos	—	—	—
x Linfócitos	—	—	—
x Plaquetas	—	—	—
x Creatinina	+ R=0,382 P=0,015	—	—
x Clearance de Creatinina	—	—	—
x Peso	—	—	—
<i>Leucócitos</i>			
x Neutrófilos	+ R=0,855 P=0,000	+ R=0,975 P=0,000	+ R=0,894 P=0,000
x Linfócitos	—	—	—
x Plaquetas	+ R=0,658 P=0,000	+ R=0,539 P=0,021	+ R=0,620 P=0,000
x Creatinina	- R= -0,338 P=0,033	—	- R= -0,301 P=0,033
x Clearance de Creatinina	—	—	- R= -0,332 P=0,011
x Peso	—	+ R=0,502 P=0,040	+ R=0,315 P=0,018
<i>Neutrófilos</i>			
x Linfócitos	—	—	—
x Plaquetas	+ R=0,475 P=0,002	+ R=0,485 P=0,041	+ R=0,476 P=0,000
x Creatinina	- R= -0,509 P=0,001	—	- R= -0,421 P=0,001
x Clearance de Creatinina	- R= -0,339 P=0,032	—	- R= -0,394 P=0,002
x Peso	—	—	- R= -0,344 P=0,009

Linfócitos			
x Plaquetas	—	—	+ R=0,303 P=0,020
x Creatinina	—	—	—
x Clearance de Creatinina	—	—	—
x Peso	—	—	—
Plaquetas			
x Creatinina	—	—	—
x Clearance de Creatinina	—	—	—
x Peso	—	- R= -0,671 P=0,003	- R= -0,370 P=0,005
Creatinina			
x Clearance de Creatinina	+ R=0,853 P=0,000	+ R=0,919 P=0,000	+ R=0,893 P=0,000
x Peso	—	+ R=0,507 P=0,038	+ R=0,302 P=0,025
Clearance de Creatinina			
x Peso	—	+ R=0,527 P=0,030	+ R=0,370 P=0,005

Legenda: R=Coeficiente de Correlação de Spearman; P= Valor de significância estatística; + = correlação positiva (=direta); - = correlação negativa (=indireta); — = ausência de correlação.

APÊNDICE 09 – Correlação entre a excreção na urina e doses de cisplatina administrada (mg)

Períodos	Coefficiente de Correlação (R)	P*	Interpretação
Doses x excreção de 0 - 12 horas	-0,037	0,795	—
Doses x excreção de 12 - 24 horas	-0,177	0,206	—
Doses x excreção de 24 - 48 horas	0,057	0,688	—
Doses x excreção de 0 - 48 horas	-0,025	0,857	—

Legenda: * Valor de significância estatística (Correlação de Spearman). Interpretação: — = ausência de correlação.

APÊNDICE 10 – Correlação entre a excreção de cisplatina na urina e reações adversas

Reação Adversa	Períodos/ Excreção de cisplatina	Coefficiente de Correlação (R)	P*	Interpretação
Anemia (grau)	0 - 12 horas	0,073	0,601	—
	12 - 24 horas	0,141	0,315	—
	24 - 48 horas	0,025	0,858	—
	0 - 48 horas	0,104	0,457	—
Redução de hemoglobina	0 - 12 horas	0,000	1,000	—
	12 - 24 horas	0,047	0,737	—
	24 - 48 horas	0,024	0,867	—
	0 - 48 horas	0,032	0,820	—
Leucopenia (grau)	0 - 12 horas	0,041	0,771	—
	12 - 24 horas	-0,039	0,784	—
	24 - 48 horas	0,061	0,663	—
	0 - 48 horas	-0,001	0,993	—
Redução de leucócitos	0 - 12 horas	0,101	0,471	—
	12 - 24 horas	0,256	0,064	—
	24 - 48 horas	0,162	0,247	—
	0 - 48 horas	0,092	0,513	—
Neutropenia (grau)	0 - 12 horas	-0,007	0,960	—
	12 - 24 horas	-0,067	0,632	—
	24 - 48 horas	0,047	0,741	—
	0 - 48 horas	-0,019	0,892	—
Redução de neutrófilos	0 - 12 horas	0,125	0,372	—
	12 - 24 horas	0,237	0,088	—

	24 - 48 horas	0,183	0,190	—
	0 - 48 horas	0,135	0,334	—
Linfopenia (grau)	0 - 12 horas	-0,007	0,960	—
	12 - 24 horas	-0,067	0,632	—
	24 - 48 horas	0,047	0,741	—
	0 - 48 horas	-0,019	0,892	—
Redução de linfócitos	0 - 12 horas	0,071	0,613	—
	12 - 24 horas	0,118	0,401	—
	24 - 48 horas	0,073	0,605	—
	0 - 48 horas	0,060	0,671	—
Plaquetopenia (grau)	0 - 12 horas	0,038	0,786	—
	12 - 24 horas	-0,067	0,631	—
	24 - 48 horas	-0,020	0,889	—
	0 - 48 horas	0,011	0,939	—
Redução de plaquetas	0 - 12 horas	-0,170	0,223	—
	12 - 24 horas	0,063	0,653	—
	24 - 48 horas	-0,350	0,806	—
	0 - 48 horas	-0,186	0,183	—
Creatinina (grau)	0 - 12 horas	-0,069	0,627	—
	12 - 24 horas	0,200	0,155	—
	24 - 48 horas	0,325	0,019	Positiva
	0 - 48 horas	-0,140	0,922	—
Aumento de creatinina	0 - 12 horas	-0,055	0,698	—
	12 - 24 horas	0,105	0,459	—
	24 - 48 horas	0,290	0,037	Positiva

	0 - 48 horas	-0,186	0,183	—
Clearance de Creatinina (grau)	0 - 12 horas	- 0,100	0,483	—
	12 - 24 horas	0,249	0,078	—
	24 - 48 horas	0,276	0,050	—
	0 - 48 horas	-0,067	0,641	—
Redução do Clearance de creatinina	0 - 12 horas	0,009	0,951	—
	12 - 24 horas	0,096	0,496	—
	24 - 48 horas	0,259	0,063	—
	0 - 48 horas	0,050	0,722	—
Náusea (grau)	0 - 12 horas	-0,065	0,642	—
	12 - 24 horas	-0,124	0,377	—
	24 - 48 horas	0,009	0,949	—
	0 - 48 horas	-0,061	0,663	—
Vômito (grau)	0 - 12 horas	-0,101	0,471	—
	12 - 24 horas	-0,154	0,270	—
	24 - 48 horas	-0,024	0,866	—
	0 - 48 horas	-0,111	0,429	—
Diarréia (grau)	0 - 12 horas	-0,195	0,161	—
	12 - 24 horas	-0,103	0,463	—
	24 - 48 horas	-0,044	0,754	—
	0 - 48 horas	-0,205	0,140	—
Fadiga (grau)	0 - 12 horas	-0,057	0,686	—
	12 - 24 horas	-0,093	0,509	—
	24 - 48 horas	-0,116	0,410	—
	0 - 48 horas	-0,044	0,755	—

Alopecia (grau)	0 - 12 horas	-0,151	0,280	—
	12 - 24 horas	-0,240	0,084	—
	24 - 48 horas	-0,131	0,350	—
	0 - 48 horas	-0,162	0,247	—
Perda de Peso (grau)	0 - 12 horas	0,145	0,305	—
	12 - 24 horas	0,026	0,852	—
	24 - 48 horas	0,214	0,127	—
	0 - 48 horas	0,144	0,308	—
Redução do Peso	0 - 12 horas	0,196	0,168	—
	12 - 24 horas	0,042	0,772	—
	24 - 48 horas	0,122	0,394	—
	0 - 48 horas	0,188	0,186	—
Redução do IMC	0 - 12 horas	0,191	0,178	—
	12 - 24 horas	0,057	0,692	—
	24 - 48 horas	0,134	0,350	—
	0 - 48 horas	0,182	0,202	—

Legenda: R=Coefficiente de Correlação de Spearman; P= Valor de significância estatística; + = correlação positiva (=direta); - = correlação negativa (=indireta); — = ausência de correlação.

APÊNDICE 11 – Correlação entre a redução da qualidade de vida global e excreção de cisplatina na urina

Períodos/ Excreção de cisplatina	Coefficiente de Correlação (R)	P*	Interpretação
0 - 12 horas	- 0,117	0,410	—
12 - 24 horas	- 0,106	0,455	—
24 - 48 horas	0,101	0,475	—
0 - 48 horas	0,159	0,261	—

Legenda: P= Valor de significância estatística (Correlação de Spearman);
 + = correlação positiva (=direta);
 - = correlação negativa (=indireta);
 — = ausência de correlação.

APÊNDICE 12 – Dias 1 a 5 e doses de cisplatina (mg)

Dias	Cisplatina (mg)		P*
	Pacientes com náusea	Pacientes sem náusea	
D1	151,8 ± 26,7	154,4 ± 30,4	0,795
D2	155,0 ± 27,2	152,5 ± 31,1	0,567
D3	157,3 ± 27,1	149,8 ± 31,2	0,255
D4	158,5 ± 28,5	149,8 ± 29,6	0,179
D5	163,2 ± 26,1	146,1 ± 29,7	0,014

Dias	Cisplatina (mg)		P*
	Pacientes com vômito	Pacientes sem vômito	
D1	160,9 ± 25,0	152,5 ± 29,9	0,393
D2	156,0 ± 23,6	152,7 ± 31,4	0,651
D3	158,4 ± 27,0	151,2 ± 30,3	0,357
D4	159,4 ± 30,4	151,5 ± 28,8	0,298
D5	158,1 ± 27,9	152,2 ± 29,7	0,556

Dias	Cisplatina (mg)		P*
	Pacientes com diarreia	Pacientes sem diarreia	
D1	173,7 ± 20,6	152,5 ± 29,3	0,172
D2	162,5 ± 31,8	153,0 ± 29,2	0,349
D3	181,5 ± 9,2	152,6 ± 29,2	0,093
D4	188,0	153,0 ± 29,1	0,158
D5	176,0 ± 10,4	152,4 ± 29,4	0,129

Dias	Cisplatina (mg)		P*
	Pacientes com fadiga	Pacientes sem fadiga	
D1	150,5 ± 27,4	155,5 ± 29,9	0,625
D2	152,6 ± 27,5	155,3 ± 30,4	0,905
D3	156,0 ± 27,2	152,7 ± 31,0	0,413
D4	161,5 ± 30,1	147,4 ± 26,9	0,064
D5	164,4 ± 30,2	146,5 ± 26,1	0,018

Legenda: P* = Valor de significância estatística (Teste de Mann-Whitney).

APÊNDICE 13 – Dias 1 a 5 (náusea) e excreção de cisplatina na urina (ng de cisplatina/mg de creatinina)

Dias	Períodos/ Excreção de cisplatina	Valores de excreção (mg/ng)		P*
		Pacientes com náusea	Pacientes sem náusea	
D1	0 - 12 horas	4,3 ± 3,0	8,1 ± 7,1	0,055
	12 - 24 horas	0,6 ± 0,7	0,7 ± 0,6	0,158
	24 - 48 horas	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,560
	0 - 48 horas	5,4 ± 3,4	9,4 ± 7,3	0,053
D2	0 - 12 horas	5,0 ± 3,5	8,8 ± 7,9	0,069
	12 - 24 horas	0,7 ± 0,6	0,8 ± 0,6	0,258
	24 - 48 horas	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,7	0,986
	0 - 48 horas	6,1 ± 3,8	10,1 ± 8,0	0,069
D3	0 - 12 horas	5,7 ± 3,9	8,5 ± 8,3	0,402
	12 - 24 horas	0,7 ± 0,6	0,8 ± 0,7	0,605
	24 - 48 horas	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,957
	0 - 48 horas	6,9 ± 4,1	9,8 ± 8,5	0,402
D4	0 - 12 horas	6,8 ± 4,3	7,2 ± 7,9	0,486
	12 - 24 horas	0,7 ± 0,6	0,7 ± 0,7	0,714
	24 - 48 horas	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,795
	0 - 48 horas	8,0 ± 4,4	8,5 ± 8,1	0,520
D5	0 - 12 horas	6,9 ± 4,4	7,1 ± 7,7	0,370
	12 - 24 horas	0,7 ± 0,6	0,7 ± 0,7	0,843
	24 - 48 horas	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,566
	0 - 48 horas	8,2 ± 4,5	8,3 ± 8,0	0,333

Legenda: P*= Valor de significância estatística (Teste de Mann-Whitney).

APÊNDICE 14 – Dias 1 a 5 (vômito) e excreção de cisplatina na urina (ng de cisplatina/mg de creatinina)

Dias	Períodos/ Excreção de cisplatina	Valores de excreção		P*
		Pacientes com vômito	Pacientes sem vômito	
D1	0 - 12 horas	7,0 ± 4,4	7,1 ± 7,7	0,293
	12 - 24 horas	0,7 ± 0,6	0,7 ± 0,7	0,124
	24 - 48 horas	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,916
	0 - 48 horas	8,2 ± 4,5	8,3 ± 8,0	0,331
D2	0 - 12 horas	5,0 ± 3,8	8,0 ± 7,2	0,170
	12 - 24 horas	0,6 ± 0,7	0,8 ± 0,6	0,120
	24 - 48 horas	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,739
	0 - 48 horas	6,1 ± 4,1	9,2 ± 7,4	0,182
D3	0 - 12 horas	5,3 ± 3,9	8,0 ± 7,4	0,290
	12 - 24 horas	0,8 ± 0,8	0,7 ± 0,5	0,578
	24 - 48 horas	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,603
	0 - 48 horas	6,6 ± 4,4	9,2 ± 7,5	0,266
D4	0 - 12 horas	6,9 ± 3,4	7,1 ± 7,3	0,305
	12 - 24 horas	0,8 ± 0,9	0,7 ± 0,5	0,752
	24 - 48 horas	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,343
	0 - 48 horas	8,2 ± 4,1	8,3 ± 7,5	0,453
D5	0 - 12 horas	6,5 ± 3,7	7,2 ± 7,1	0,766
	12 - 24 horas	0,9 ± 0,9	0,7 ± 0,5	0,702
	24 - 48 horas	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,510
	0 - 48 horas	7,9 ± 4,5	8,3 ± 7,2	0,766

Legenda: P*= Valor de significância estatística (Teste de Mann-Whitney).

APÊNDICE 15 – Dias 1 a 5 (diarreia) e excreção de cisplatina na urina (ng de cisplatina/mg de creatinina)

Dias	Períodos/ Excreção de cisplatina	Valores de excreção		P*
		Pacientes com diarreia	Pacientes sem diarreia	
D1	0 - 12 horas	1,6 ± 1,8	7,2 ± 6,5	0,084
	12 - 24 horas	0,2 ± 0,1	0,7 ± 0,6	0,040
	24 - 48 horas	0,1 ± 0,0	0,5 ± 0,4	0,022
	0 - 48 horas	1,9 ± 1,8	8,5 ± 6,7	0,076
D2	0 - 12 horas	6,0 ± 2,1	7,1 ± 6,7	0,920
	12 - 24 horas	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,6	0,762
	24 - 48 horas	0,3 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,409
	0 - 48 horas	6,9 ± 2,6	8,3 ± 6,9	0,866
D3	0 - 12 horas	5,1 ± 3,1	7,1 ± 6,5	0,779
	12 - 24 horas	0,4 ± 0,3	0,7 ± 0,6	0,455
	24 - 48 horas	0,3 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,469
	0 - 48 horas	5,9 ± 3,8	8,3 ± 6,7	0,674
D4	0 - 12 horas	2,9	7,1 ± 6,5	0,395
	12 - 24 horas	0,2	0,7 ± 0,6	0,117
	24 - 48 horas	0,1	0,5 ± 0,4	0,116
	0 - 48 horas	3,2	8,3 ± 6,7	0,395
D5	0 - 12 horas	2,3 ± 1,5	7,3 ± 6,5	0,077
	12 - 24 horas	0,4 ± 0,2	0,7 ± 0,6	0,376
	24 - 48 horas	0,6 ± 0,6	0,5 ± 0,4	0,672
	0 - 48 horas	3,4 ± 1,2	8,5 ± 3,4	0,124

Legenda: P*= Valor de significância estatística (Teste de Mann-Whitney).

APÊNDICE 16 – Dias 1 a 5 (fadiga) e excreção de cisplatina na urina (ng de cisplatina/mg de creatinina)

Dias	Períodos/ Excreção de cisplatina	Valores de excreção		P*
		Pacientes com fadiga	Pacientes sem fadiga	
D1	0 - 12 horas	5,1 ± 5,2	7,7 ± 6,8	0,107
	12 - 24 horas	0,5 ± 0,4	0,8 ± 0,7	0,057
	24 - 48 horas	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,4	0,437
	0 - 48 horas	6,1 ± 5,4	9,0 ± 6,9	0,125
D2	0 - 12 horas	5,4 ± 4,7	8,2 ± 7,3	0,100
	12 - 24 horas	0,7 ± 0,6	0,7 ± 0,6	0,725
	24 - 48 horas	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,4	0,401
	0 - 48 horas	6,6 ± 5,1	9,4 ± 7,4	0,125
D3	0 - 12 horas	5,5 ± 5,1	8,4 ± 7,2	0,050
	12 - 24 horas	0,7 ± 0,6	0,7 ± 0,6	0,630
	24 - 48 horas	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,225
	0 - 48 horas	6,7 ± 5,4	9,6 ± 7,4	0,061
D4	0 - 12 horas	6,9 ± 5,3	7,2 ± 7,4	0,929
	12 - 24 horas	0,8 ± 0,8	0,7 ± 0,5	0,545
	24 - 48 horas	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,574
	0 - 48 horas	8,1 ± 5,6	8,4 ± 7,6	0,803
D5	0 - 12 horas	7,3 ± 5,2	6,8 ± 7,3	0,417
	12 - 24 horas	0,7 ± 0,7	0,7 ± 0,6	0,396
	24 - 48 horas	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,4	0,914
	0 - 48 horas	8,5 ± 5,3	8,0 ± 7,5	0,330

Legenda: P*= Valor de significância estatística (Teste de Mann-Whitney).